

THESIS

MUNICH

1965

**Tumorfrühd Diagnose
Kritik der bisherigen Ergebnisse und
Prüfung zweier für das Gebiet
der Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
neuer Verfahren**

Dietbert Uttermark

AUS DER KLINISCH-CHIRURGISCHEN ABTEILUNG
DER KLINIK FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFERKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Heiss

Tumorfrühd Diagnose
Kritik der bisherigen Ergebnisse und
Prüfung zweier für das Gebiet
der Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
neuer Verfahren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietbert Uttermark
aus Oppeln/Oberschlesien

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Dr. J. HEISS
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 16.3.1965

M E I N E N E L T E R N G E W I D M E T



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153515_0134

INHALTSVERZEICHNIS

STATISTISCHE EINLEITUNG	7
KRITIK DER DIAGNOSTISCHEN MÖGLICHKEITEN FÜR DIE PRAXIS	11
EINTEILUNG DER KARZINOMDIAGNOSTIKA	14
A) Cytologie	14
B) Serologie	17
a) Die karzinolytische Reaktion nach Freund und Kaminer	17
b) Die Pentolyse nach Menkes	18
c) Der Bolentest	18
d) Die Agar-Bindungsreaktion nach Csaba-Torö (Methodik und eigene Untersuchungen)	19
C) Stoffwechseldiagnostika	25
1) Die Radiophosphormethode	26
2) Die Schiller'sche Jodprobe	26
3) Der Atebrin-Speicherungstest	28
4) Der Fluoreszenz-Test mit Tetracyklin	29
EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUM TETRACYKLIN-TEST	35
A) Vorbemerkungen	35
B) Eigene klinische Ergebnisse	37
C) Eigene Tierversuche mit dem Tetracyklin-Test	45
D) Tumorfluoreszenz nach intravenösen Reveringaben	49
E) Deutung der Tumor-Fluoreszenz	51
F) Indikation für den Tetracyklin-Fluoreszenz-Test	52

ZUSAMMENFASSUNG

55

LITERATURVERZEICHNIS

59

LEBENS LAUF

72

Nach Mitteilung im Schrifttum ist in den letzten Jahren eine starke Zunahme der Erkrankung an malignen Tumoren festzustellen. Das Karzinom ist in der Häufigkeitsskala als Todesursache vor die Tuberkulose getreten und wird nur noch von den Kreislauferkrankungen übertroffen. Auch K.H.BAUER (5) wies in seinem Festvortrag in München 1957 auf die Zunahme der Krebssterblichkeit in den letzten 50 Jahren hin.

Während 1900 bei jedem 30. Todesfall Krebs als Ursache angegeben wurde, starb 1920 jeder 15. und 1950 sogar jeder 6. an einem Karzinom.

Um eine etwaige Vorstellung über die Häufigkeit des Mundhöhlenkarzinoms zu gewinnen, seien statistische Angaben vorausgestellt:

Nach Ansicht der American-Cancer-Society erkranken von 100 000 Erwachsenen etwa 16 Männer und 5 Frauen an einem Karzinom der Mundhöhle. Nach CAMERON (24) sollen 5 % aller heterologen Geschwülste Karzinome des Mundes oder der Kiefer sein. In Entwicklungsländern wie Indien, Ceylon und auf den Philippinen stehen die Karzinome der Mundhöhle mit 45 bis 50 % an der Spitze aller bösartigen Geschwülste (89).

Die Malignität des Mundhöhlenkarzinoms wird am besten deutlich bei einem Vergleich mit unbehandelten Mamma- und Rektumkarzinomen. Hierbei ergibt sich, dass die Überlebensrate nach zwei Jahren bei unbehandelten Mundhöhlenkarzinomen nur 10 %, hingegen beim Rektumkarzinom 20 % und beim Mammakarzinom 55 % beträgt (161). Somit gehört das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu den bösartigsten Formen der im menschlichen Körper vorkommenden Karzinome. Die Prognose ist deshalb besonders abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose karzinomatöser Prozesse und von der Art und Durchführung der Behandlung.

Wie häufig Fehldiagnosen gestellt werden, zeigte 1963 erneut eine Zusammenstellung von SPIESSL (161). Es handelt sich hier um eine Statistik aus der Nordwestdeutschen Kieferklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf. Bei 166 nicht vorbehandelten Patienten mit Mundhöhlenkarzinom hat der primär konsultierte Arzt bzw. Zahnarzt in 46 % der Fälle den Beginn der kurativen Behandlung verzögert. Bei den nicht erkannten Alveolarfortsatzkarzinomen des Ober- und Unterkiefers wurde in 41 bzw. 47 % der Fälle durch Zahnextrak-

tion inmitten des Tumorgebietes der Krankheitszustand klinisch nachweisbar verschlimmert

Verzögerung der kurativen Behandlung von
Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle
infolge falscher Diagnosestellung (161):

Anzahl der Fälle	vom Z. A. nicht erkannt	in %
166	77	46

TABELLE 1

(nach (161))

In diesem Zusammenhang ist die Frage interessant, wie lange es eigentlich dauert vom ersten, vom Patienten selbst bemerkten Krankheitszeichen bis zum ersten Arztbesuch einerseits und vom ersten Arztbesuch, bis zur Erkennung und Behandlung des Tumorleidens andererseits. Auch hier soll eine kurze Übersicht gegeben werden:

Gesamtvorbehandlungszeit

Bemerken eines ersten Krankheitszeichens - Diagnosestellung			
Art	weniger als 1 Mon.	1-3 Mon.	mehr als 3 Mon.
Ca	18,8 %	22,9 %	58,3 %
Sa	29,4 %	35,7 %	42,9 %

TABELLE 2

(nach (38))

SPIESSL (161) gibt bei seinen 166 Fällen an, dass die Therapie durchschnittlich bei der Hälfte der Fälle um 1-3 Monate, bei den restlichen Fällen bis zu einem Jahr verzögert wurde.

In einem gewissen Prozentsatz ist der Patient selbst an der verzögerten Behandlung schuld, jedoch in der Mehrzahl der Fälle trifft bedauerlicherweise den behandelnden Arzt bzw. Zahnarzt die Schuld. So konnte in Amerika HAYES (zit. nach (63)) anhand von 600 Fällen zeigen, dass die Patienten mit Mundhöhlenkrebs im Durchschnitt erst nach 7 Monaten einer intensiven Karzinombehandlung zugeführt werden, wenn sie zuerst einen Zahnarzt aufgesucht haben; der Arzt hat dagegen den Patienten bereits nach durchschnittlich 4 Wochen nach der ersten Konsultation an eine Klinik für Tumorleiden überwiesen.

Welch grosser Wert aber der Frühdiagnose zukommt, erkennt man daran, dass mit Zunahme der Vorbehandlungszeit auch die Behandlungserfolge zurückgehen, die Prognose also von vornherein ungünstiger gestellt werden muss (38) (Tab.3).

Vorbehandlungszeit	Geheilt
weniger als 1 Mon.	22,2 %
mehr als 3 Mon.	17,8 %

TABELLE 3

(nach (38))

Die bisher von Kieferkliniken bekanntgegebenen Ergebnisse ihrer Tumorthera-
pie zeigt die nachstehende tabellarische Übersicht aus ENGELHARDT (38):

Klinik	Fallzahl	recidivfrei	Recidiv	letaler Ausgang	unbekannt
Berlin	103	26,0 %	11,0 %	51,0 %	12,0 %
Bern	59	26,6 %	7,4 %	66,0 %	-
Halle	56	32,0 %	7,3 %	60,7 %	-
Kiel	66	25,8 %	3,0 %	47,0 %	24,2 %

TABELLE 4

(nach (38))

SPIESSL (161) kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass etwa 25 % der Fälle mit Mundhöhlenkarzinom geheilt werden. Er meint jedoch weiter, es hätten 70 % durch Frühdiagnose bzw. Frühbehandlung gerettet werden können. Das Hypo-
thetische einer solchen Behauptung liegt auf der Hand. Trotzdem zeigt ein Vergleich nach Tumorstadien -also praktisch nach Dauer des Tumorleidens-
aufgeschlüsselter Therapieergebnisse den Wert der Frühdiagnose (Tab.5).

Tumorstadien	T/1	T/2	T/3	T/4
Rezidive	4	6	5	4

(Nach Schlegel: persönliche Mitteilungen

Die Zahlen der Tabelle 4 zeigen, wie unbefriedigend die Behandlungserfolge
doch immer noch sind. Es ist dies gerade in unserem Fachgebiet nicht recht

verständlich, da doch die Mehrzahl der Mundhöhlenblastome infolge ihrer Sichtbarkeit, Tastbarkeit und leichten Zugänglichkeit die besten Voraussetzungen zum Erkennen des malignen Geschehens bietet.

KRITIK DER DIAGNOSTISCHEN MÖGLICHKEITEN FÜR DIE PRAXIS

Der entscheidende Beitrag zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms muss vom Zahnarzt bzw. vom praktischen Arzt geleistet werden. Um den Begriff Frühdiagnose zu präzisieren, soll angenommen werden (161), dass man einen Tumor noch als früherkannt ansieht, wenn sein grösster Durchmesser kleiner als 2 cm ist und sich klinisch noch keine Metastasen nachweisen lassen. Empirisch wird hier die zeitliche Dimension "früh" mit der räumlichen "klein" identifiziert, da es sich statistisch nachweisen lässt, dass beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle die Metastasierungsfrequenz erst ab einem Oberflächendurchmesser von mehr als zwei Zentimetern sprunghaft zunimmt (161).

Prüfen wir nun die diagnostischen Möglichkeiten der Praxis bei Malignomverdacht, so stehen dem Arzt die üblichen klinischen Hilfsmittel der Inspektion, Palpation, Röntgenologie, Serologie und die Bakteriologie zum Ausschluss ähnlicher Bilder zur Verfügung.

Man hat eine Reihe von Erkrankungen der Mundhöhle unter dem Namen fakultative Präblastomatosen zusammengestellt. Im Gegensatz zu den obligaten wie Xeroderma pigmentosum, Morbus Bowen und Morbus Paget, die in jedem Fall eine heterologe Geschwulst erwarten lassen, können die ersteren entarten, müssen aber nicht unbedingt zum Karzinom führen. Solange das Wesen des Karzinoms in seinen Grundzügen noch nicht voll erforscht ist, müssen die auslösenden Momente und die zunächst noch gutartigen Erscheinungsbilder die grösste Beachtung finden. Da die erste Reaktion eines Gewebes die Entzündung ist, sollten Schleimhautveränderungen, deren Ursprung unklar ist, die länger als zwei Wochen bestehen, nicht spontan abklingen und trotz Therapie keine deutliche, erkennbare Heilungstendenz zeigen, als malignomverdächtig angesehen werden. Erhöhte Aufmerksamkeit sollte man in der zahnärztlichen Praxis ätiologisch unklaren Zahnlockerungen und Extraktionswunden schenken, die ohne erkennbaren Grund nicht verheilen wollen. Dekubitalgeschwüre, chronische Entzündungen, recidivierende Epuliden und Leukoplakien (bes. die verrukösen Formen) müssen einer näheren Betrachtung unterzogen werden.

Während die einfache Form der Leukoplakie nach Ausschaltung des verursa-

chenden Reizes zurückgeht, persistieren bedenkliche Leukokeratosen. SOVADINA (160) konnte bei 55 derartigen Fällen viermal histologisch krebsige und viermal präkanzeröse Bilder finden.

Der Entscheid, ob eine beginnende Entartung oder schon ein Malignom besteht, oder ob es sich lediglich um ein gutartiges Erscheinungsbild handelt, kann selbst einem Geübten Schwierigkeiten bereiten. Als letzter Beweis muss das Ergebnis der Probeexcision angesehen werden. Sie gibt darüberhinaus auch Auskunft, um was für eine Geschwulst es sich handelt - eine die ärztliche Entscheidung für Operation oder Strahlentherapie oft bestimmende Antwort. Wie die Erfahrung gelehrt hat, sprechen nämlich nicht alle heterologen Geschwülste gleich gut auf die verschiedenen Strahlenqualitäten, die heute zur Tumorbekämpfung zur Verfügung stehen, an.

Nun könnte die Probeexcision als an und für sich kleiner chirurgischer Eingriff am technischen Massstab gemessen ohne weiteres in der zahnärztlichen Praxis durchgeführt werden. HERRMANN (69) macht nur geringe Einschränkungen, bei denen der Zahnarzt gut daran täte, diesen Eingriff der Klinik zu überlassen, sonst kann man ihn als Befürworter dieses diagnostischen Eingriffs in der Praxis ansehen. Jedoch in der heutigen Literatur warnen eine Reihe von Autoren vor diesen unvorbereiteten unkontrollierten Excisionen. SONNTAG (159) möchte die Probeexcision nur nach vollständiger Ausschöpfung aller anderen diagnostischen Hilfsmittel eingesetzt sehen. ROSENTHAL (144) lehnt jede Probeexcision in der Praxis ab. Es gibt dafür eine Reihe von Gründen.

Einmal kennt man Prozesse, bei denen selbst dieser kleine Eingriff streng kontraindiziert ist (Melanome, Pigmentnävi und schnell wachsende Sarkome, die nur nach Vorbestrahlung oder nach Einfrieren mit Kohlendioxidschnee angegangen werden dürfen (LINDEMANN (104)), da sonst eine sprunghafte Aussaat als unweigerliche Folge dieses Eingriffes zu befürchten wäre. Zum zweiten besteht bei angiomatösen Tumoren die Gefahr, eine nicht mehr zu stillende Blutung auszulösen. LINDEMANN (104) hat über letale Ausgänge bei enossalen Unterkieferkavernomen als Folge einer Probeexcision berichtet. Nach GEISENDÖRFER (51) muss man auch an einen möglichen Wachstumsreiz auf den Tumor durch den Eingriff denken.

Dem Zahnarzt und Arzt bleiben also scheinbar nur die konventionellen diagnostischen Möglichkeiten, zusammen mit der Erfahrung, um einen Tumor rechtzeitig zu erfassen und einer Fachbehandlung zuzuführen.

Die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten gehen aus den einleitenden Statistiken hervor, die einen gewissen Überblick des heutigen Standes der Krebsbekämpfung ermöglichen.

Es ist daher jeder Weg von Bedeutung, der dem praktizierenden Zahnarzt eine Möglichkeit in die Hand gibt, die die Tumorfrühd Diagnose erleichtert. Eine Aufgabe dieser Arbeit ist es, aus der Fülle der angegebenen Tumorteste einen auszusuchen, der unserem Fachgebiet in der Praxis gerecht wird. Es müsste ein Diagnostikum sein, das ohne Spezialwissen und ohne spezielle Einrichtung in jeder Praxis erprobt werden kann.

Überblickt man die bisherigen Krebsteste, deren Zahl laufend zunimmt, so kann man sie nach drei Ordnungsprinzipien gliedern.

EINTEILUNG UND BEWERTUNG DER KREBSDIAGNOSTIKA

- A) Cytologie:
Erkennung des malignen Geschehens aus der Zelle;
- B) Serologie:
Erkennung des malignen Geschehens aus Serumunterschieden bei Tumorpatienten;
- C) Stoffwechseldiagnostika:
Erkennung einer heterologen Geschwulst aus ihrem abnormen Stoffwechsel oder aufgrund anomaler Speichervorgänge.

A) CYTOLOGIE

Die Cytologie strebt das Erkennen eines malignen Geschehens aus den cytomorphologischen Eigenarten eines Zellausstriches an. Dieser wird entweder gewonnen aus dem Sekret der betreffenden Partie des Organismus oder durch Spatelabstrich des verdächtigen Bezirkes.

Der Gedanke einer cytologischen Karzinomdiagnose ist durchaus nicht neu. Bereits vor gut einem Jahrhundert berichtete der Engländer WALSE (zit. nach (185)) über den Nachweis von Tumorzellen im Sputum bei Bronchialkarzinomen. Beale (1860), Sanders (1864), Quinke (1875) und Barenberg (1895) haben sich gleichfalls schon bemüht, aus Körperflüssigkeiten (Sputum, Urinsediment, Pleura- und Peritonealexsudat) Zellen zu gewinnen und daraus maligne Tumoren zu diagnostizieren.

Neue Impulse bekam die Cytodiagnose durch modernere Färbemethoden und verbesserte optische Möglichkeiten in den letzten dreissig Jahren.

Insbesondere die speziellen Färbemethoden nach Papanicolaou (131) führten zunächst in Amerika zu einem weiteren Ausbau der Zelldiagnose bei Tumorerkrankungen. In Deutschland und anderen Ländern hat die Cytodiagnose nach Papanicolaou auf gynäkologischem Gebiet eine ausserordentlich gute Beurteilung erfahren (185). Fast ausnahmslos wird mit dem Abstrich-Test-Verfahren eine Treffsicherheit von 90 % angegeben.

Neben diesem Abstrich-Test-Verfahren wird in den letzten Jahren wiederum versucht, aus dem strömenden Blut Tumorzellen zu isolieren und damit ein Tumorleiden aufzudecken. GASPARD und GRÄBER (49; 50) aus der Münchner Universitäts-Hals-, Nasen- Ohren-Klinik glauben, bei jedem zweiten Krebspatienten im Venenblut lebende Tumorzellen nachweisen zu können. In anderen Statistiken wird die Treffsicherheit dieser Methode wesentlich niedriger eingeschätzt. SPRINGS (zit. nach (151)) sah nur in 7 % der Fälle - und auch dann nur bei inoperablen, kurz danach versterbenden Kranken- Krebszellen im Blut. HERBEUVAL und DUHEILLE (68) fanden ebenfalls nur bei 10 % ihrer Fälle Tumorzellen im Venenblut. Sie warnen vor Fehldiagnosen durch junge Endothelzellen und unreife Blutzellen, die ohne genaue Differenzierung leicht mit Tumorzellen verwechselt werden können. Das Vorgehen der beiden Autoren setzt sich aus 5 Färbemethoden zusammen, zweimal nach Giemsa, einen Ausstrich mit Peroxydasereaktion, einmal nach Papanicolaou und einmal mit Acridinorange für die Ultraviolett-mikroskopie. Auf unserem Gebiet war es SCHNEIDER (153), der als erster den Versuch unternommen hat, die Zelldiagnose in den Dienst der Tumorfrüherkennung bei Kiefertumoren zu stellen. Er färbte seine Ausstriche mit Hämattotoxilin-Eosin.

Aufgrund welcher Kriterien werden Tumorzellen diagnostiziert?

- a) Am Zellkern (zit. nach (153)): Änderung der Kern-Plasma-Relation, Riesen- oder Doppelkerne, Kernvacuolen, erhöhter Chromatingehalt, grobe unregelmässige Chromationstruktur, Vergrösserung und Vermehrung der Vacuolen - das sind einige der Kriterien, die eine Krebszelle von der normalen gesunden Zelle unterscheiden sollen.
- b) Zellplasmaveränderungen wird von Papanicolaou und anderen Cytologen keine wesentliche Bedeutung beigemessen. Nach von ALBERTIN (zit. nach (153)) soll es allerdings nicht nur zur völligen Verwischung der Zellgrenzen kommen, sondern sogar zu einer vollständigen Auflösung des individuellen Plasmaleibes.
- c) Tumorzellverbände sind das wichtigste Kriterium in der Zelldiagnostik, wenn sie die obengenannten Veränderungen in ganzen Gruppen erkennen lassen.
- d) Ein weiteres Kennzeichen der malignen Zelle soll ihr abnorm grosser Gehalt an Desoxyribonucleinsäure und Ribonucleinsäure sein. BERTALANFFY (10) baut auf dieser Erkenntnis seine Tumorfrühdagnostik mittels Ultraviolett-mikroskopie auf. Er färbt dabei den erhöhten Nucleinsäuregehalt der Tumorzelle mit Acridinorange an und beurteilt die Zelle dann unter UV-Licht im Mikroskop; flammendrote Fluoreszenz soll der Beweis für eine Malignomzelle sein. Auf der ersten Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cytologie vom 4. -7. Sept. 1963 in München (40) gaben jedoch

einzelne Referenten zu bedenken, dass auch normale Zellen unter bestimmten Bedingungen als solche leuchtendrote, vermeintliche Tumorzellen imponieren können und dass eine Differenzierung selbst dem Erfahrenen Schwierigkeiten machen kann.

Eine kritische Beurteilung des Wertes der Cytologie für die Praxis kommt zu dem Ergebnis, dass sie eines recht grossen Aufwandes an Erfahrung und Einrichtung bedarf. Der wesentlichere Nachteil dieser Methode liegt aber in der besonderen Erfahrung, die der Untersucher mitbringen muss und die den praktizierenden Zahnärzten nicht gegeben sein kann.

Darüberhinaus gibt es grundsätzliche Zweifel an dieser Art der Krebsdiagnose aus dem Lager der Pathologen. So hat schon BORST (zit. nach (153)) 1928 geschrieben "... die Geschwulstzelle, auch die bösartige, hat weder in morphologischer noch in chemischer noch in irgend einer anderen Hinsicht etwas absolut Charakteristisches an sich. Alle bisherigen behaupteten Spezifitäten der Tumorzelle haben sich als irrig erwiesen ...".

Unter den jüngeren Pathologen sagt BÜCHNER (22) "... keine der bei den Karzinomen zu beobachtenden Kernveränderungen ist für die Diagnose einer bösartigen Geschwulst beweisend ... Und auch keine der elektronenmikroskopischen Veränderungen ist für die Zelle des malignen Tumors spezifisch. Man findet alle diese Veränderungen bei allen Vorgängen, die mit einer akuten Hemmung der Oxydation einhergehen ...

... Da die Differentialdiagnose zwischen Tumorzellen und ungewöhnlichen Begleitzellen ausserordentlich schwierig ist, scheint es zur Zeit noch nicht angebracht, statistische Untersuchungen vorzunehmen ..." (68). Er stimmt damit völlig überein mit Alexander und Spriggs, Raker, Taft und Edmonds, Sträuli, Bouvier, Maurice und Roch (zit. nach (68)). In der zahnärztlichen Literatur schreibt Büngeler (22a) ... Die einzige sichere Methode zur Erkennung einer bösartigen Geschwulst ist die histologische Untersuchung. Dabei vermittelt das mikroskopische Bild eines Gewebsverbandes (im Gegensatz zur sogenannten "Cytodiagnostik", die immer nur eine Verdachtsdiagnose gestattet, da es pathognomonische Zellveränderungen bei bösartigen Geschwülsten nicht gibt) gewissermassen das Äquivalentbild für einen Wachstumsvorgang, der sich biologisch in bestimmter Weise, z.B. infiltrierend, destruierend und metastasierend verhält ...

HERBEUVAL schreibt, dass diese Schlussfolgerung keineswegs pessimistisch sein soll, sondern im Gegenteil den Anreiz dazu geben, sich mit der Karzinomdiagnose genauer zu befassen und weitere spezifische Untersuchungsmethoden zu entwickeln (68).

B) SEROLOGIE

Die serologischen Diagnostika versuchen, ein Karzinom aus dem Serum des betreffenden Patienten kenntlich zu machen. Diese Form der Tumordiagnose wurde vor allem aus dem Bestreben nach Früherfassung innerer Tumoren entwickelt. Man hat das Blutserum von Gesunden und Tumorkranken auf hervorstechende Unterschiede und besondere Fähigkeiten untersucht. Auf diesen Unterschieden bemüht man sich, Tumordiagnostika aufzubauen. VON GUTFELD (nach (64)) präzisiert diese Unterschiede:

- a) Der wachsende Tumor erzeugt Stoffe, die sich im Serum nachweisen lassen (eine positive Reaktion sei dann erst bei einer gewissen Grösse der Veränderungen zu erwarten).
- b) Der Tumor entsteht erst, nachdem der Chemismus des Körpers gewisse Veränderungen erfahren hat; die Möglichkeit einer Tumorerfassung ist somit bereits im präkanzerösen Stadium gegeben.

Diese Möglichkeiten einer Tumordiagnose wurden bisher nur von der Humanmedizin untersucht. Im Rahmen unserer Arbeit haben wir auch einen weniger gebräuchlichen Serum-Test auf seine Brauchbarkeit für unser Fachgebiet geprüft. Ehe wir unsere Ergebnisse vortragen, sollen kurz die bisher gegangenen Wege aufgezeigt werden:

a) Die karzinolytische Reaktion nach Freund und Kaminer (83) (84)

Nach FREUND und KAMINER besitzt das Serum gesunder Personen die Fähigkeit, Krebszellen aufzulösen, während das Serum tumorerkrankter Patienten diese Eigenschaft verloren hat. Diese These wurde von den obengenannten Autoren zu einer Reaktion ausgebaut, die es erlauben soll, Carcinome zu erfassen, noch ehe klinische Erscheinungen auftreten. Zu einer Aufschwemmung von Krebszellen (als Substrat bevorzugt: Lebermetastasen) wird einmal die zwanzigfache Menge Serum von Gesunden und parallel dazu die zwanzigfache Menge Serum des betreffenden Krebskranken gegeben. In der Thoma'schen Zählkammer wird der Augenblicksbefund festgehalten und nach Bebrüten bei 37°C nochmals ausgezählt.

Im Serum nichterkrankter Patienten soll die zweite Zählung eine Reduktion der Zellkonzentration ergeben; bei Seren tumorerkrankter Patienten sollte keine oder doch nur geringe Karzinolyse sich in der Zellzahl zeigen.

FREUND und KAMINER (83) sprachen ihrer Reaktion eine Treffsicherheit zwischen 70 und 80 % zu.

STERN und WILLHEIM (164), die sich ebenfalls dieser Reaktion widmeten, stellten nach jahrelangen Arbeiten tatsächlich einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den Seren gesunder und kranker Patienten fest, aber der Mangel an einem geeigneten Substrat mache diese Reaktion trotzdem problematisch. Nach ihrer Ansicht sind negative Ergebnisse auf die Schwierigkeit, stets geeignetes Krebsmaterial bereit zu haben, zurückzuführen.

KÖSSEL (97) untersuchte den Test mit Hefe als Testzelle, musste jedoch eine solche Möglichkeit als Facit seiner Arbeit verneinen.

Diese Schwierigkeiten haben dazu geführt, dass der praktische Wert dieser Methode zweifelhaft erscheint.

b) Die Pentolyse nach MENKES (119)

MENKES fand Seren von Tumorerkrankten dazu befähigt, Pentosen abzubauen, während ein Serum vom Gesunden dazu nicht in der Lage sein soll. Zu 1 ccm wässriger 2 %iger Pentoselösung wird 1 ccm Serum zugefügt und auf 37°C gebracht. Nach einer gewissen Zeit wird dann der noch vorhandene Pentosewert ermittelt. Bei einer Pentolyse von 10 % wird der Test als positiv gewertet.

KUBOWITZ und WIEDING stellten keinen pentolytischen Unterschied des Serums Krebskranker gegenüber dem gesunder Personen fest (98). Auch DRUCKREY (33) fand den von MENKES behaupteten Abbau der Pentose zu Milchsäure und Brenztraubensäure nicht bestätigt.

c) Der Bolentest

In seiner Art einfach und gerade deshalb für den Praktiker geeignet, sollte der Bolentest den Verdacht einer Karzinomerkrankung bestätigen (11; 12). Dieser vor mehr als einem Jahrzehnt von BOLEN empfohlene Blutmustertest zur Frühdiagnose von Malignomen fand zahlreiche Nachuntersucher. Sie bestätigten die schon von BOLEN mitgeteilte Beobachtung, dass der Test auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen und darüberhinaus auch bei Schwangerschaften ähnliche Bilder ergibt. Dazu zählen Perniciosa, Rheumatismus und Tuberkulose. Nach SCHMID-ÜBERREITHER (152) gehören ausserdem alle Prozesse dazu, die mit Resorptionsvorgängen einhergehen, präkanzeröse, chronische Entzündungen und bestimmte benigne Bindegewebswucherungen. Bei beginnenden Portio- und Collum-Karzinomen wurden aber auch gelegentlich negative Tests gesehen (32).

Damit dürfte die von vornherein unwahrscheinliche Annahme einer Karzinom-

spezifität des Bolentests erschüttert sein. Die Blutmuster beim Bolentest gehen nämlich parallel der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, wie STICH (165), SCHLEGEL (152), GLÖCKNER (54) und KUPPI (100) nachweisen konnten.

In der Originalmethode wird ein dünner Blutstropfen ohne irgendwelche Zusätze auf einem Objektträger getrocknet. SCHLEGEL hat die von GRUBER (59) und HUPPERTS (59) empfohlene Modifikation, den Tropfen über einen im Winkel von etwa 30° geneigten Objektträger ablaufen und trocknen zu lassen, angewandt (150).

Auf diese Weise erhält man sicher ein hinreichend dünnes Präparat. Bei Betrachtung des getrockneten Präparats stellt man sich am besten die Partien 1 cm unterhalb der Ablaufstelle ein. Zur groben Auswertung der so gewonnenen Blutfolien genügt eine fünffache Lupenvergrößerung.

Gesunde Personen (Bolen-neg.) weisen zusammenhängende Muster bei regelmässigem Fibrinnetz und erhaltener Blutkörperchenstruktur auf. Bei Kranken sieht man zerrissene Muster, abgebrochene Fibrinnetze, Verklumpung und Hämolyse der Erythrozyten.

Bei jedem nicht eindeutig negativen Test fand SCHLEGEL (150) eine Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsreaktion. STICH (165) sagt genauer: Bei allen pathologischen Zuständen mit einer Blutsenkung von über 44 mm in der ersten Stunde wird das Resultat des Bolentestes positiv.

In dem folgenden Kapitel soll nun über eine Testreaktion berichtet werden, die wir vor 1 Jahr an unserer Klinik für Malignome unseres Fachgebietes überprüft haben. Angeregt zu dieser Kontrollserie wurden wir durch das überraschend gute Ergebnis, das die Autoren ihrer Reaktion nachsagten.

d) Die Agar-Bindungsreaktion nach CSABA-TORÖ (Methodik und eigene Untersuchungen)

1. Herstellen der Testlösung

Aus handelsüblichen Agar-Agar und physiologischer Kochsalzlösung wird bei 100°C eine 2 %ige Lösung hergestellt. Der so gewonnene 2 %ige Agar wird durch eine Nutsche filtriert, die mit 10 Lagen Papierwatte ausgekleidet ist. Der Filter soll vor Gebrauch mit erwärmter Kochsalzlösung durchtränkt werden. Die so gewonnene Agar-Lösung muss ein spezifisches Gewicht von 0,96-0,98 haben und weiterhin eine Lichtabsorption von 9,8-11,0. Abweichungen von diesen Massen ergeben ungenaue Ergebnisse. Die Lösung wird dann im Kühlschrank bei + 4°C aufbewahrt, und bei Verwendung werden kleine Portionen entnommen, da wiederholtes Auftauen die Gerinnungsfähigkeit des Agars beeinträchtigt.

2. Vorbereitung der Reaktion

CSABA und TORÖ (28) verwenden eigene Schalen aus Kunststoff. Wir haben vollkommen klare dünne Schalen genommen. In diese Schalen wird nun Agar-Agar in einer Dicke von 1,5-2,0 mm gefüllt. Nach dem Erstarren stantzt man mit einem Locheisen ca. 20 Löcher mit einem Durchmesser von ca. 6-7 mm ein. Eine Schale reicht dann für 10 Reaktionen mit je 1 Kontrollversuch.

3. Durchführung der Reaktion

Im Wassermann-Röhrchen wird dem Patienten Blut abgenommen, das dann bei 2500-3000 Umdrehungen/min 5 Minuten lang zentrifugiert wird. Man darf für die Reaktion nur frisches Serum benutzen, das nicht älter als 24 Stunden ist. Hämolyse und Lipämie stören die Reaktion und führen zu Ungenauigkeiten. Nach dem Zentrifugieren entnimmt man 0,2 ml Serum und gibt es mit der gleichen Menge 0,9 %iger Kochsalzlösung in ein Reagenzglas. Das Serum mit der Kochsalzlösung wird nun im Wasserbad auf 56°C erwärmt und die Temperatur für 30 Min. konstant gehalten. Wichtig ist, dass die Temperatur und die Zeit genau eingehalten werden. Bei einer Temperatur von nur 50°C bekommt man 90 % falsch positive, bei einer Temperatur von 62°C 80 % falsch negative Ergebnisse. Temperaturen von über 62°C koagulieren das Eiweiss, was man sehr leicht an der Farbänderung erkennt.

Parallel zu der Vorbereitung des Serums wird der 2 %ige Agar im Wasserbad auf 100°C gebracht, um ihn zu verflüssigen. Man beachte dabei jedoch, dass er nicht kocht, da er sonst unbrauchbar wird. Der verflüssigte Agar wird dann in das Wasserbad von 56°C gegeben, um ihn auf die Temperatur des Serums zu bringen.

Nach Ablauf der 30 Minuten kommt zu der Mischung Serum-Kochsalz 0,2 ml 2 %iger Agar-Agar, so dass der Agar nun in einer Konzentration von 0,66 % vorliegt. Nach kurzem Schütteln wird die nun gewonnene Lösung in die mit Löchern vorbereitete Petrischale gegeben und der Erstarungsprozess im Kühlschrank bei 2-4°C abgewartet.

4. Das Ablesen der Reaktion

CSABA und TORÖ beurteilen mit einem eigenen Betrachtungsapparat die Bindungsreaktion: 5 Birnen je 10 Watt sind in einem Abstand von 8 cm zu der Petrischale so angeordnet, dass sie den Agar von unten seitlich durchleuchten. Aufgrund des Tyndall-Effektes wird jede Trübung des Agars auf diese Art deutlich gemacht. Nur eine einwandfreie deutliche Trübung kann als positives Ergebnis angesehen werden.

5. Klinische Ergebnisse bei CSABA und TORÖ (28)

Klinische Diagnose	Fallzahl	histol. gesichert	Testausfall
Carcinom	375	100 %	85,9 % pos.
Sarkom	20	100 %	60,0 % pos.
Lymphogranulom	23	100 %	68,4 % pos.
Melanoblastom	20	100 %	90,0 % pos.

TABELLE 6

Von den 62 = 14,1 % falsch negativen Ergebnissen betreffen 18 oberflächliche Karzinome. Auch bei Karzinomen im Endzustand hat sich gezeigt, dass etwa 76 % falsch negative Ergebnisse aufwiesen. Eine Erklärung dieses Phänomens kann vom Immunbiologischen her versucht werden (siehe auch 6.).

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, ist die Csaba-Torö-Reaktion nur in 60 % bei den Sarkomen positiv. Das liesse sich nach WATERMANN erklären; Sarkome sind bösartiger, maligner, bilden früher Metastasen und deswegen gelangt der Patient viel früher in ein immunbiologisches Endstadium.

CSABA und TORÖ (28) errechnen einen Sicherheitsgrad ihrer Reaktion mit 82,3 %, indem sie den Durchschnittstrefferwert der Reaktion beim Carcinom, Sarkom, Lymphogranulom, Melanoblastom und der Leukämie zugrundelegen. Bei Ausschluss der oberflächlichen Carcinome und ohne die negativen Befunde tumoröser Endstadien soll bei histologisch gesicherten Carcinomen sogar eine Sicherheitsrate von 95,2 % zu erreichen sein. CSABA und TORÖ (28) meinen, man könne daher die Reaktion auch zur Festlegung von Indikation oder -besser gesagt- der Kontraindikation für die Operabilität eines inneren Tumors heranziehen. Wenn eine Reaktion bei gesichertem malignen Tumor negativ ausfällt, befindet sich der Patient bei einem inneren Tumor nach ihrer Ansicht im Endstadium.

6. Verlaufskontrolle mittels Csaba-Torö-Test

Nach der Operation blieb die Reaktion bei 69 Fällen in 76,5 % positiv, obwohl unmittelbar nach dem Eingriff die Reaktion negativ wurde, um dann stark positiv wiederzukehren.

Auch nach Röntgenbestrahlungen sahen Csaba und Torö die Reaktion negativ, später aber wieder positiv werden. Bei 28 Präkanzerosen war die Reaktion in 24 Fällen positiv.

582 Patienten ohne Blastome wurden als Kontrollpersonen getestet. TORÖ erhielt dabei 12,8 % falsch positive Ergebnisse, wobei er zu bedenken gibt,

dass bei anderen Reaktionen oft 30-50 % falsch positive Ergebnisse vorkommen.

7. Die Theorie der Agar-Bindungsreaktion

a) Vorbemerkungen

Die Agar-Bindungsreaktion ist als immunbiologische Reaktion aufzufassen. Alle bisherigen diagnostischen Verfahren auf immunbiologischer Basis gingen von der Annahme aus, dass Stoffe der Geschwulstzellen als Fremdstoffe wirken und eine -wenn auch noch so geringe- Immunreaktion hervorrufen. Man versuchte deshalb, aus der Geschwulst oder auch aus den Ausscheidungsprodukten wie Harn und Kot Antigene zu eliminieren, um mit Immunsereen eine Tumorreaktion zu erzielen.

Nach WATERMANN (178) kann man den immunbiologischen Verlauf einer Geschwulsterkrankung in mehrere Phasen einteilen; Es sollen anfangs nur Antigene auftreten, und lange nach ihnen können erst Antikörper nachgewiesen werden. In der Folge vermehren sich die Antikörper und im Verlauf der Weiterproliferation des Tumors nehmen die Antigene soweit zu, dass sie alle vorhandenen Antikörper binden. Nach diesem Zeitpunkt müssen dann weder Antigen noch der Antikörper nachweisbar sein.

Demgemäss ist also charakteristisch für die erste Periode das Übergewicht des Antigens. Später treten die Immunstoffe immer stärker in Erscheinung, und in dieser Periode kann das Antigen überhaupt nicht nachgewiesen werden. In der Endphase kommen beide ins Gleichgewicht. Bei den bisherigen, zur Diagnose von malignen Tumoren benützten immunbiologischen Reaktionen war die Antigenkurve die breitere, die Kurve des Immunstoffes die schmälere und niedrigere. Bei dieser Reaktion erreicht der Spiegel der Immunstoffe früher die zum Nachweis notwendige Höhe, und dieser Spiegel hält sich auch viel länger.

Nach anderen Autoren steigt der Blutspiegel des Acetylglucosamins, der Glucuronsäure und der Pentosen bei Geschwulsterkrankten. Alle diese Stoffe sind Bausteine von Mucopolysacchariden.

Nach BRDICKA (18) nehmen die Mucopolysaccharide bei malignen Prozessen im Blut zu, und gleichzeitig nimmt auch das Serumnocoid zu, das neben den schon erwähnten Verbindungen noch Galactose und Mannose enthält. Dasselbe zeigen die Untersuchungen von GLASS (53) und HUGGINS (53), nach denen das Blut von Tumorpatienten weniger gerinnungsfähig ist, was dem grossen Gehalt an sulfatierten Mucopolysacchariden zuzuschreiben ist.

Zum Nachweis der gegen diese Mucopolysaccharide gebildeten Immstoffe musste ein Antigen benutzt werden, das in seiner Struktur den Einheiten ähnlich ist, aus welchen sich das Körperantigen aufbaut, aber gleichzeitig kein körpereigener Stoff ist.

Das α -Heparin baut sich aus d-Glucosamin und aus Glucuron und Schwefelsäure auf.

Das β -Heparin baut sich aus Galaktosamin, Glucuronsäure und etwas weniger Schwefelsäure als das α -Heparin auf.

Von den pflanzlichen Mucopolysacchariden kommen die Galaktane in Betracht, als Stoffe mit ähnlichen Gruppen, die auch in verschiedenem Masse erstarrungsfähig sind. So erwies sich für die Reaktion der hierzu gehörende Agar-Agar als geeigneter Stoff.

Agar-Agar ist aufgebaut aus 8 Molekülen d-Galaktose, an die sich 1 Molekül l-Galaktose bindet. Das Molekül l-Galaktose ist mit Schwefelsäure verestert. Seiner Struktur und seinen Komponenten nach kann also Agar-Agar am ehesten dem β -Heparin verglichen werden.

b) Spezielles

CSABA und TORÖ (28) sind der Ansicht, dass die Geschwulst bzw. schon die ersten malignen Zellen im Organismus infolge ihrer Aggression Veränderungen hervorrufen, die ihrerseits erst zu immunbiologischen Reaktionen führen.

Die bösartig wuchernden Zellen müssen nämlich die Barriere des umgebenden normalen Gewebes durchbrechen, die wohl in erster Linie eine Hyaluronsäure-Heparin-Schranke darstellt. Nimmt doch sowohl die Zahl der Heparin enthaltenden Mastzellen als auch die der sich metachromatisch färbenden Granula im Bindegewebe in der Umgebung von Tumoren zu. Heparin ist aber ein Vorläufer der Hyaluronsäure und, als ein mit Schwefelsäure verestertes Mucopolysaccharid, gehört es zu den Bindegewebssubstanzen des Körpers. Dabei ist Heparin auch als ein Antagonist der Hyaluronsäure bekannt.

Tumorzellen enthalten genauso wie Bakterien und Spermien zur Überwindung der Mucopolysaccharid-Schranke des Bindegewebes das Ferment Hyase.

Die maligne Geschwulst dürfte bei ihrer Proliferation zur Durchdringung der Bindegewebsbarriere diese angenommene Hyaluronsäure-Heparin-Schranke abbauen. Dadurch entstehen Depolymerisate, die -wie anzunehmen ist- ähnlich wie das Heparin selbst an Eiweiss gebunden im Blut erscheinen.

Gegeben ist also ein Protein, dessen Polysaccharidhaptene ein Abbaupro-

dukt eines Stoffes von grossem Molekulargewicht ist. Dieses Hapten kommt normalerweise im Blut nicht vor. CSABA und TORÖ (28) nehmen an, dass es dieser Stoff ist, der die Bildung von Immunkörpern auslöst.

Das Wesen der Agar-Bindungsreaktion besteht nun im einzelnen aus folgenden Reaktionen:

Bei bösartigen Tumoren sind im Organismus an Eiweiss gebundene Mucopolysaccharide vorhanden, gegen die spezifische Immunstoffe auftreten. Diese Immunstoffe werden bei der Reaktion durch ein körperfremdes, erstarrungsfähiges Mucopolysaccharid (Agar-Agar) nachgewiesen. Agar-Agar kann nämlich ebensolche Verbindungen eingehen wie das Hapten, das im Serum vorhandene depolymerisierte Mucopolysaccharid (Heparin). Die Verwandtschaft zwischen Agar-Agar und Heparin beweist nicht nur die Struktur, der Aufbau aus den Elementen, sondern auch die Erscheinung der Metachromasie.

Als weiterer Beweis kann angesehen werden, dass bei Zugabe von Heparin zur Agar-Serum-Reaktion die Reaktion gehemmt wird. Man kann sich das so erklären, dass Heparin die freien Valenzen absättigt, so dass für das noch freie Agar-Agar keine Verbindungsmöglichkeiten mehr offen sind. Man erhält so eine negative Reaktion. Den Vorgang dieser Immunreaktion kann man auch sehr schön im Mikroskop verfolgen. Man sieht, wie sich zunächst kleine Präzipitate bilden, die sich langsam vergrössern, um dann den Agar ganz zu trüben als Zeichen einer positiven Reaktion. Die Negativität im Endstadium bedeutet, dass Antigene im Überschuss vorhanden, aber ungebundene Immunstoffe nicht mehr vorhanden sind. Wenn der untersuchte Stoff das Antigen wäre, so könnte die Reaktion den Tumor nur im Anfangsstadium nachweisen, da später infolge der Tumorphiliferation in einem bei weitem länger dauerndem Zeitraum der Erkrankung die Immunstoffe das Übergewicht bekommen.

Unter dem Einfluss der Röntgenstrahlen können plötzlich grosse Mengen Antigene freigesetzt werden, wodurch auf einmal schlagartig alle Immunstoffe verbraucht sind und eine temporär negative Tumorreaktion resultiert.

Auch der oft noch nach Jahren klinischer Heilung positive Csaba-Torö-Test passt zu der Immuntheorie dieser Reaktion.

8. Eigene Ergebnisse mit dem Csaba-Torö-Test

Durch die hohe Sicherheitsrate, die Csaba und Torö ihrem Test zuschreiben, wurden auch wir angeregt, die Agar-Serum-Bindungsreaktion für den

Nachweis von malignen Tumoren auf unserem Fachgebiet zu überprüfen.

Es soll nochmals betont werden, dass unsere Untersuchungen und unser negatives Ergebnis nicht generell den Wert der Reaktion infragestellen kann, da unsere Untersuchungen sich lediglich auf Malignome im Kiefer-Gesichts-Bereich beschränkten; innere Tumoren standen uns nicht in einer ausreichenden Masse zur Verfügung, um eine grundlegende Nachprüfung zu ermöglichen.

klin. Diagnose	Fallzahl	Histologie ben.	mal.	Csaba-Torö- Test	Aus- wertung	
Carcinom	9		9	pos.	1	10 %
entzündl. Prozesse	7	7		neg.	7	100 %
gesunde Kontr. pers.	3			neg.	3	100 %

TABELLE 7

Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, konnten wir bei Tumorleiden nur einmal ein positives Ergebnis des Csaba-Torö-Testes feststellen. Es handelte sich um ein histologisch erwiesenes Plattenepithelkarzinom. Gleichzeitig litt dieser Patient auch seit Jahren an einem Prostatakarzinom.

Dieser eine Fall mit gleichzeitigem Vorliegen eines inneren Tumors könnte ein Hinweis dafür sein, dass diese Reaktion vielleicht doch in anderen Disziplinen ein brauchbarer Krebstest ist.

Für den Nachweis von malignen Tumoren auf unserem Fachgebiet hat sie sich jedoch nicht bewährt.

C) STOFFWECHSELDIAGNOSTIKA

In der dritten Gruppe der Tumordiagnostika wird versucht, aus dem Stoffwechsel Rückschlüsse auf ein malignes Geschehen zu ziehen. In jedem schnell wachsenden Gewebe besteht ein vermehrter Bedarf an Phosphor zum Aufbau der Kernsubstanzen. Man müsste theoretisch also durch radioaktiv markierten Phosphor dieses Gewebe messbar von äquivalenten Vergleichsstellen unterscheiden können. In der Dermatologie führten diese Überlegungen zum Radiophosphortest.

1) Die Radiophosphormethode

Mit Hilfe des P 32 soll dem Dermatologen die Differentialdiagnose zwischen dem malignen Melanom und anderen, gutartigen Hautveränderungen erleichtert werden (6).

Bei der i. v. Applikation von P 32 sollen bösartige Tumoren, besonders das maligne Melanom, eine höhere Phosphorspeicherung aufweisen als gutartige Tumoren.

BRAUER (17), der sich um die Nachprüfung bemühte, stellt zu dieser Methode fest: Wenn man der Diagnose Melanom eine 1,3fache Speicherung von P 32 gegenüber der normalen Haut zugrunde legte, ergab sich folgendes Resultat:

Von 145 Fällen waren 20 % falsch positiv und 37 % falsch negativ im Phosphorspeichertest.

BRAUER kommt zu dem Schluss, dass diese Methode nicht genügend zuverlässig und nur als eines der vielen Hilfsmittel zu betrachten ist.

Ob in der Zukunft mit Hilfe von Radiophosphor die enossale Tumordiagnostik verfeinert werden kann, steht offen (155). Radiophosphor wird in Tumoren und ihren Metastasen infolge der gesteigerten Phosphoraufnahme durch die Nukleoproteine und Phosphorlipidfraktion angereichert, so dass Differenzen der Aktivität zwischen Tumorzellen und äquivalenten Vergleichsstellen von 25 % noch nach 7 Tagen messbar sind (155). Bei Knochengeschwülsten konnten MURLEY (127) und DUDLEY eine 20fache Anreicherung von Gallium 72 erzielen. Auch VAN DER WERF fand bei Einsatz von Ga 66 und 67 das Verfahren klinisch brauchbar (151).

2) Die Schiller'sche Jodprobe

Auf der Tatsache, dass in der karzinomatös veränderten Zelle Glykogen regelmäßig fehlt, fusst die Schiller'sche Jodprobe, ein Bestandteil einer Untersuchungsmethode aus der Gynäkologie (Kolposkopie) (149). Die optische Untersuchungsmethode mit dem Kolposkop nach HINSELMANN, die es erlaubt, Schleimhautveränderungen mit einer 10-20fachen Vergrößerung zu betrachten, wurde von MORGENROTH auch für die Untersuchung der Schleimhaut der Mundhöhle angeregt und Stomatoskopie genannt (125). MORGENROTH hat nach dem gynäkologischen Vorbild der "erweiterten Kolposkopie" die sogenannte Schiller'sche Jodprobe in die stomatoskopische Diagnostik mit einbezogen. Dabei wird durch Anfärben der Schleimhaut mit einer 1-2 %igen Lugolschen Lösung eine histochemische Differenzierung zwischen normalem und atypischem Epithel angestrebt (149).

SCHILLER (149) hat seine Jodprobe zunächst als makroskopische Methode angegeben. Er ging von der Feststellung aus, dass dem normalen Portioepithel fast nie, dem karzinomatösen Epithel dagegen Glykogen regelmässig fehlt. Allerdings wurde dabei betont, dass die Methode spezifisch nur in der Färbung, dagegen aber nicht in der "Nichtfärbung" ist. Was sich durch Jod dunkelbraun färbt, ist normales Gewebe, hingegen ist nicht gefärbtes Plattenepithel zwar sehr häufig karzinomatös, es kann aber auch hyperkeratotisch sein. Dass man eine Methode, die in einem Fachgebiet recht brauchbare Ergebnisse zu zeigen scheint, nicht ohne weiteres auf unsere Disziplin übertragen kann, sollen die folgenden Stellungnahmen von Autoren belegen.

SCHEUNEMANN sagt zu dem Thema "Stomatoskopie" (147): In der Gynäkologie wird mit der Diagnose kolposkopisch atypisches Epithel lediglich der Verdacht auf einen malignen Prozess ausgesprochen. Die endgültige Klärung bleibt der histologischen Untersuchung vorbehalten. Im Gegensatz zu der Portio vaginalis uteri, an der man mit dem Kolposkop verschiedenartige physiologische Schleimhautveränderungen als sicher gutartig differenzieren kann, musste SCHEUNEMANN bei pathologischen Veränderungen der Mundschleimhaut feststellen, dass der kolposkopische Befund einen ausreichenden Schluss auf das histologische Zustandsbild nicht gestattet, eine maligne Neubildung daher nicht ausgeschlossen werden kann. Am Beispiel der Leukoplakie wird diese Tatsache besonders deutlich, da der gleichen oberflächlichen Beschaffenheit die mannigfaltigsten histologischen Befunde zugrunde liegen können.

SCHEUNEMANN (148) fand weiter im Gegensatz zur Portio vaginalis uteri bei Malignomen der Mundhöhle ausgeprägte jodpositive, also glykogenreiche Ränder. Eine klinische Abgrenzung der Geschwulstgrösse ist daher nach seiner Ansicht mit der Jodprobe nicht möglich.

Auch GERKE (52) betont, dass die Stomatoskopie einschliesslich der Jodprobe keineswegs eine Differenzierung oder spezifische Abgrenzung des Tumorgewebes gestattet. Die Stomatoskopie und die Jodprobe können in der Mundhöhle eine gewisse Abweichung vom normalen Gewebe erkennen lassen, ohne aber auszusagen, ob hier bereits maligne Vorgänge in der Entwicklung oder zu erwarten sind. Auch MATHIS (112) urteilt negativ über diese Methode. Er hat eine Reihe von Patienten untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass das Testverfahren zu unzuverlässig ist, um etwas aussagen zu können. MATHIS (112) hält die so überaus unterschiedlichen regionalen Gewebsverhältnisse der Mundhöhlenschleimhaut von vornherein nicht dazu angetan, für die Durchführung der Schiller'schen Jodprobe jene Voraussetzungen abzugeben, wie sie etwa an der Portio uteri bestehen, wo sie zumindest die Grenzen zwischen dem atypischen Epithel und der unveränderten Umgebung klar erkennen lassen.

In diesem Zusammenhang wäre noch zu klären, ob die kolposkopische Erfassung atypischer Gefässbefunde bei den jetzt diskutierten Schleimhautveränderungen makroskopischer Grössenordnung einen diagnostischen Wert haben. Diese Frage ergibt sich aus der gynäkologischen Erfahrung, dass sich die Angioarchitektur in der Umgebung maligner Neubildungen ändert, ein Vorgang, der von HINSELMANN (zit. nach (147)) als "adaptive Gefässhypertrophie" bezeichnet wird. SCHEUNEMANN (147) fand bei seinen Untersuchungen in der Mundhöhle mit dem Kolposkop atypische Gefässbilder in Verbindung mit den verschiedensten pathologischen Zuständen. Besonders bemerkenswert erscheint ihm die Tatsache, dass Gefässatypie kein spezifisches Zeichen maligner Neubildungen ist. Er fand sie in ausgeprägtem Mass nicht nur bei Karzinomen, sondern auch bei der Epulis und bei entzündlichen Schleimhautveränderungen.

Auch GERKE (52) spricht von einer als unspezifisch zu bezeichnenden Gefässarchitektur, die als Tumordiagnostikum nicht in Betracht kommt. MORGENROTH dagegen sagt, dass man die Gefässe, die gerade beim Karzinom besonders dicht unter dem Epithel neugebildet sind, mit dem Kolposkop besonders schön im UV-Licht erkennen kann (125).

3) Der Atebrin-Speicherungstest

Die Frage, ob im Körper sich ein Tumor entwickelt, sollte durch Stoffe belegt werden, die sich im Tumor anreichern und durch verzögerte Ausscheidung dessen Entwicklung messbar anzeigen. Auf dieser Basis arbeitet der Atebrin-Speicherungstest.

Es werden hierbei 0,1 g Atebrin intravenös injiziert. Der Farbstoff, der im Körper nicht abgebaut wird, soll die Tendenz haben, sich im Tumor anzureichern, wodurch eine stark verzögerte Ausscheidung durch die Niere erfolgen soll. Nach CRAMER (27) soll nun die Absorptionsmessung eine Tumorfürhdiagnose ermöglichen.

REUSS und LINDNER (138) haben an 100 Personen -davon 25 Gesunde und 47 ohne Karzinom und bei 28 Tumorträgern- diesen Test überprüft. Sie fanden, dass kein Unterschied in der zeitlichen Ausscheidung des Atebrins bei Tumor- und bei gesunden Personen besteht. Sie verneinen die Möglichkeit der Tumorfürhdiagnose, die auf einer verzögerten Ausscheidung des Farbstoffes beruhen soll.

4) Der Fluoreszenz-Test mit Tetracyclin

Der Amerikaner David R. RALL (135) hat schon 1957 über Fluoreszenzerscheinungen bei malignen Tumoren berichtet. Er konnte sie bei Mäuseimpftumoren nach Gaben fluoreszierender Stoffe beobachten und erklärte sie durch die Annahme einer Tendenz des Tetracyclins, sich im Tumorgewebe anzureichern. Die Tumoren wiesen bei der Untersuchung im ultravioletten Licht hellgelbe Fluoreszenz auf. Diese Beobachtung wurde weiter verfolgt und schliesslich ein Verfahren für die Untersuchung und den Nachweis maligner neoplastischer Läsionen entwickelt (108), (116), (173), (110), (117), (115), (133), (174), (74), (37), (3), (130), (121).

Geschichtliches zum Antibiotikum Tetracyclin (zit. nach (63)).

Als erstes Antibiotikum der Tetracyclinreihe wurde das Aureomycin im Jahre 1948 entdeckt. Seine Synthese erfolgte durch eine neue Spezies der Aktinomyceten, die von DUGGAR beschrieben und *Streptomyces aureofaciens* benannt wurde. Seit der "Konferenz über das Aureomycin" der New Yorker Academy of Sciences am 21. Juli 1948 trat dieses Antibiotikum einen Siegeszug durch die Welt an. Etwa zwei Jahre später wurde als zweites Antibiotikum dieser Gruppe das Terramycin (*Streptomyces rimosus*) entdeckt. Beide Antibiotika besitzen ähnliche Strukturformeln mit einem gemeinsamen Kernstück, wie 1952 bereits gezeigt werden konnte.

Es dauerte daher nicht lange, bis 1953 die Kernsubstanz beider Antibiotika, das Tetracyclin, durch Hydrierung von Aureomycin mit Palladium als Katalysator hergestellt werden konnte. Aufgrund der weitgehend ähnlichen Strukturformeln wurde für diese Antibiotikareihe die Bezeichnung "Tetracykline" als gemeinsamer Gruppenname ausgesucht.

Diese Gruppe der mit dem Sammelbegriff Tetracykline gekennzeichneten Antibiotika wurde 1957 von McCORMIK (113) und Mitarbeitern durch zwei neue Substanzen, gewonnen aus Kulturen eines Mutationsstammes von *Streptomyces aureofaciens*, ergänzt. Eine dieser neuen Substanzen, das 7-Clor-6-Demethyl-Chlortetracyclin, erhielt die Bezeichnung Demethylchlortetracyclin (DMCT) und kam als Declomycin in den USA und als Ledermycin in Deutschland in den Handel.

Vor allem FINNLAND (72) und Mitarbeiter konnten durch ihre Untersuchungen die besonderen Vorzüge des Ledermycins herausstellen. Durch die grosse Stabilität in Verbindung mit einer verlängerten Abbaurate im Organismus und einer relativ niedrigen Nieren clearance kommt eine Langzeitwirkung zustande, so dass Ledermycin als erstes Langzeit-Tetracyclin bezeichnet wird. Aus den genannten Eigenschaften resultieren sowohl eine niedrige Dosierung,

wie auch längere Intervalle zwischen den Einzelgaben. Während man früher durch Einzelgaben alle 6 Stunden den Antibiotikaspiegel genügend hoch halten musste, genügt jetzt eine Medikation alle 12 Stunden.

Wegen der zugeführten kleinen Mengen ist auch bei oraler Anwendung eine Schädigung der Darmflora nur in geringem Umfange zu erwarten (63). Als weiterer Vorzug des Ledermycins kann die geringe, nichtrenale Elimination (nämlich nur 3,4 % in der Stunde) genannt werden, wodurch der Darmtrakt weitgehendst geschont wird.

Kurz zusammengefasst sollen nochmals die Vorzüge des Ledermycins aufgezeigt werden.

1. Schonung des Magen-Darmtraktes (mehr quantitative Resorption und geringe Ausscheidung im Stuhl)
2. Niedrige Dosierung (nämlich 300-600 mg, gegenüber 1000 mg bei anderen Tetracyklinen).

SCHOOG (151) hat die Aktivität und Stabilität des Ledermycins im Warburg-Test geprüft, wobei die Stabilität, d.h., die Resistenz gegenüber Säuren und Basen als besondere Eigenschaft des neuen Antibiotikums herausgestellt wird. Diese Eigenschaft wird durch die praktische Anwendung des DMCT in Tropfen- oder Sirupform (90) bei voller Wirkungsentfaltung erhärtet.

Nun gilt es noch zu untersuchen, ob das Präparat Unverträglichkeitsreaktionen, besonders eine photodynamische Wirkung auf die Haut zeitigt.

Da sich Ledermycin zunächst überall ablagert und da es im ultravioletten Licht fluoresziert, wäre es theoretisch denkbar, dass bei Sonneneinwirkung die Haut so stark sensibilisiert wird, dass es zu sonnenbrandähnlichen Erscheinungen kommen könnte. Hautreaktionen als Folge einer Aureomycin- oder Achromycinbehandlung sind im Vergleich zu der breiten Anwendung der Präparate selten (77).

IPPEN (77) jedoch berichtet, dass etwa 10 % der Patienten, die mit Ledermycindosen zwischen 300-600 mg täglich behandelt wurden, ein Erythem bekamen, sobald sie sich dem natürlichen Licht aussetzten.

In Amerika war es MORRIS (126), (20), (25), (42), (157) und in Deutschland ZÖLLNER (186; 187) und PARISIUS (186), die auf diese Nebenwirkung des Ledermycins aufmerksam machten.

MORRIS (126) beschreibt in seinem Bericht, dass es auf den dem hellen Sonnenlicht ausgesetzten Hautstellen zu einem heftigen Sonnenbrand mit Fieber und Eosinophilie kommt, wenn der Patient sich am 5. Tag nach einer täglichen Medikation von 600 mg Ledermycin der Sonne ungeschützt aussetzt. Dieses Erythem erscheint nur dann auf der Haut, wenn sie dem Sonnenlicht mit Strahlen im Bereich von 2700-3200 Å ausgesetzt wird. Diese Strahlenart wird von einfachem Fensterglas abgefiltert und kommt in den genässigten Zonen der Erde

nur im Hochsommer vor (43). Bei diesen Hauterscheinungen handelt es sich nach FINNLAND (43) nicht um eine Überempfindlichkeit, sondern um eine echte phototoxische Reaktion.

Nach IPPEN (77) kann der Unterschied zwischen dem Ledermycin und den anderen Tetracyklinen in bezug auf die Auslösung von photodynamischen Reaktionen weder durch Strukturformel-Vergleich noch durch Beobachtung ihrer Absorptionsspektren erklärt werden. IPPEN (77) hat Ledermycin dem Licht ausgesetzt und festgestellt, dass es sich wesentlich von den anderen Tetracyklinen unterscheidet, da es eine deutliche photochemische Veränderung erfährt. HARNISCH (63) konnte bei seinen Untersuchungen solche Erytheme nicht beobachten. Auch wir haben bei unserer Anwendung nie derartige Klagen vonseiten unserer Patienten gehört und auch nie solche Hautreaktionen beobachten können, obwohl unsere Versuche auch über den Hochsommer liefen.

GRAF und BERGMANN (55) fanden ebenfalls bei ihren Untersuchungen weder lebensbedrohende Folgen, noch die beschriebenen photodynamischen Hautreaktionen nach Ledermycintherapie.

Die Überlegung, dass ein nach Tetracyclin-Applikation fluoreszierender Magentumor auch fluoreszierende Zellen abstossen müsse, brachte GROSSMANN (58) auf den Gedanken, zum Nachweis eines Magencarcinoms das Sediment des Magenspülwassers im ultravioletten Licht zu untersuchen.

Im Oktober 1960 berichteten KLINGER und KATZ (91) (91) auf dem Panamerikanischen Kongress in Santiago, dass bei Magenkarzinom-Patienten nach Tetracyclingaben das Spülsediment unter UV-Licht fluoresziere, und dass bei magengesunden Probanden unter denselben Bedingungen keine Fluoreszenz feststellbar sei.

KANTOR und BERK (8) haben sich ebenfalls mit dieser Methode beschäftigt. Auch sie bestätigen aufgrund ihrer Ergebnisse die Eignung der Methode für den Nachweis eines Magenkarzinoms. Die bisher von den obengenannten Autoren veröffentlichten Ergebnisse sollen im Nachstehenden kurz wiedergegeben werden.

KLINGER und KATZ (92):

Bei 18 Fällen von Magenkarzinomen sahen sie 17mal einen positiven Testausfall;

bei 41 gesunden Kontrollpersonen fanden sich 41 fluoreszenznegative Sedimente.

KANTOR und BERK (8):

58 Personen wurden getestet, davon waren 13 fluoreszenzpositiv, von denen wiederum 11 ein histologisch nachgewiesenes Magenkarzinom hatten. 2 "falschpositiv" beurteilte Ergebnisse zeigten feingeweblich atypische Zelltei-

lungsbilder. Unter den 45 fluoreszenznegativen Patienten fanden sich Magen- gesunde und unter anderen Krankheiten leidende Patienten.

Nach den letzten Veröffentlichungen von BERK (9) vom 27. August 1962 erzielte er eine Sicherheitsrate von 92,5 % bei nachgewiesenen Magenkarzinomen; bei 3,9 % der gesunden Probanden erwies sich das Ergebnis als falsch positiv.

Die Methode wurde von GROSSMANN (58) zuerst angegeben, von KLINGER und KATZ (91) übernommen und von KANTOR und BERK weiterentwickelt (81).

Kantor und Berk nahmen anstatt Tetracyclin das Demethylchlortetracyclin (in Amerika als Declomycin und in Deutschland als Ledermycin ^{†)} im Handel). Berk bevorzugt das Ledermycin, da es nach seiner Ansicht eine stärkere Fluoreszenz der Tumorzellen abgibt (8).

Auf 5 Tage verteilt werden insgesamt 3,0 g Demethylchlortetracyclin (4mal täglich 150 mg) verabreicht. Am 6. Tag wird das Präparat abgesetzt. Der Patient darf nun nach dem Nachtessen nichts mehr zu sich nehmen.

Am Morgen des 6. Tages spült man den Magen des immer noch nüchternen Patienten mit steriler physiologischer Kochsalzlösung. Der pH der gesamten Spülflüssigkeit wird bestimmt; nötigenfalls wird so lange 5 %ige Natriumbicarbonatlösung zugegeben, bis der pH der Flüssigkeit auf ca. 7 angehoben ist. Das Spülwasser wird dann 10 Minuten lang mit 2500-3000 U/Min. zentrifugiert, die obenaufschwimmende Schicht entfernt und das Sediment auf Filtrierpapier getrocknet.

Sobald das Sediment trocken ist, soll es umgehend im ultravioletten Licht beurteilt werden. Jede UV-Lampe mit einem Wellenbereich von 3600-3700 Å kann für diesen Zweck benutzt werden. Eine goldgelbe Fluoreszenz wird als positives Ergebnis gewertet; das Fehlen jeder Fluoreszenz gilt als negatives Resultat.

Gewisse technische Umstände beeinflussen das Erscheinungsbild der Fluoreszenz des Spülsediments der Patienten mit malignen Schleimhautveränderungen; Es hat sich gezeigt, dass das Ausmass der Fluoreszenz des Tumorgebietes im Zusammenhang mit der Gesamtmenge der Tetracyclingaben steht (116; 133).

KLINGER und KATZ (92) gaben eine Gesamtmenge von 3,75 g Tetracyclinen über 5 Tage verteilt oral. Sie fanden im Magensediment bei 17 von 18 Magenkarzinomfällen eine wahrnehmbare Fluoreszenz.

KANTOR (8) hat beim Vergleich von handelsüblichen Tetracyclin-Kapseln mit

^{†)} Cyanamid G.m.b.H.

250 mg und Demethylchlortetracyclin-Kapseln zu 150 mg gefunden, dass letztere eine stärkere Fluoreszenz erzeugen. Aus diesem Grund benutzt Kantor 3,0 g Ledermycin über 5 Tage verteilt. Seine und -wie später zu erläutern ist- unsere Ergebnisse zeigen, dass eine solche Menge ausreichend ist, um gutartige von bösartigen Veränderungen zu unterscheiden.

Da es sich bei dem Fluoreszenz-Test nach Ledermycin-Gaben um eine spezifische Anreicherung und Speicherung im Tumorgewebe handelt (55) (93), und da das Demethylchlortetracyclin (DMCT) sich zunächst in allen Geweben verteilt und durch UV-Betrachtung nachgewiesen werden kann, muss dem überschüssigen Ledermycin Zeit gegeben werden, um aus den gesunden Geweben abzufluten.

RALL (135), VASSAR (174), KLINGER und KATZ (91) (92), KANTOR (81) und MILCH (120) haben bei ihren Untersuchungen gefunden, dass jede tetracyclinbedingte Fluoreszenz aus gesunden Geweben, mit Ausnahme von Knochen und Zähnen, innerhalb von 24 Stunden verschwindet. Im Tumorgewebe erhält sich die Fluoreszenz noch nach Tagen, ohne durch weitere Medikation unterhalten zu werden (174), wie andere Autoren und auch wir es bei unseren Versuchen sehen konnten (135).

Gelegentlich kann man DMCT-bedingte Fluoreszenz in entzündlichen Geweben noch nach Ablauf von 24 Stunden wahrnehmen (174; 135). Verfolgt man jedoch das Geschehen weiter, so zeigt es sich, dass diese Fluoreszenz sehr schnell danach abklingt. Falsch positive Ergebnisse können auf jeden Fall vermieden werden, wenn man 30 Stunden nach der letzten Gabe verstreichen lässt, ehe man zwischen gesundem und Tumor-Gewebe differenziert (92).

Über eine pH-bedingte Abhängigkeit der Fluoreszenz berichteten KANTOR und BERK (8). Sie machten bei ihren Magenspülungen die interessante Entdeckung, dass die Fluoreszenz des Magensedimentes nach DMCT-Gaben offensichtlich von der H-Ionen-Konzentration des Mageninhaltes abhängig zu sein scheint. Diese Erscheinung regte KANTOR (8) zu einer Versuchsreihe an, die im einzelnen wiedergegeben werden soll.

Er stellte in Kochsalz gelöstes Ledermycin mit verschiedenen pH-Werten her. Die Werte der H-Ionen-Konzentration bewegten sich in der Grenze zwischen 2-9. Die Fluoreszenz erschien maximal bei pH 6. Sie wurde nicht stärker, wenn er den pH-Wert noch weiter erhöhte, nahm dagegen aber deutlich ab, wenn der pH-Wert unter 6 absank. Er bemerkte weiterhin, dass bei einem Magenkarzinom keine Fluoreszenz erkennbar war, bei dem der Patient freie Salzsäure produzierte. Die Fluoreszenz kam jedoch klar zum Vorschein, als er den pH auf das Niveau von 6 anhob.

KLINGER und KATZ (92) machten ähnliche Beobachtungen; Bei Patienten mit

positivem Testausfall schwand die Fluoreszenz nach Zugabe von Salzsäure. Auch wir haben derartige Versuche unternommen und kamen zu dem gleichen Ergebnis wie die obengenannten Autoren.

Wir haben die Spülflüssigkeit des Mundes zunächst auf ihren pH untersucht; er lag fast immer nahe am Neutralisationspunkt. Dann gaben wir nach Bedarf eine Lauge dazu, bis der pH zwischen 6 und 7 lag. Um die H-Ionen-Konzentration festzustellen und nach Zugabe der Base zu kontrollieren, benutzten wir Lackmus-Indikator-Papier mit den den verschiedenen pH-Werten entsprechenden Farben.

Das Ablesen der Sedimentprobe sollte bald nach ihrer Herstellung erfolgen, da die Fluoreszenz die Tendenz hat, bei langem Stehen zu verblassen (8).

KANTOR (8) beschreibt diese charakteristische Beobachtung bei zwei Proben.

Geringe Fluoreszenz war bei beiden Proben kurz nach ihrer Herstellung zu sehen; nach 24 Stunden jedoch konnte keine Fluoreszenz mehr wahrgenommen werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUM TETRACYKLIN-TEST

A. VORBEMERKUNGEN

Der grösste Nachteil des Fluoreszenz-Testes besteht in der rein subjektiven Beurteilung des Testbefundes; seine Interpretation hängt ja ausschliesslich davon ab, ob für den Betrachter eine Fluoreszenz vorhanden ist und ob er diese als charakteristisch für die Tetracyclinverbindungen ansieht. Um diesem Dilemma zu entgehen - vor allem wichtig bei einer Nachprüfung einer Methode auf ihre Verwendbarkeit - haben wir es so gehandhabt, dass die Sedimentproben und Direktbilder von mehreren Personen beurteilt wurden, damit ein "Sehenwollen" ausgeschlossen werden konnte.

Nachdem in unserem Fachgebiet ein Grossteil der Weichteiltumoren dem Betrachter sich darbietet, haben wir neben der Sedimentuntersuchung auch die Ultraviolett-Direktbeleuchtung des betreffenden Tumors durchgeführt. Es schien uns logisch, dass ein Gewebsbezirk, der fluoreszierende Zellen abstösst, die das Spülsediment im UV-Licht aufleuchten lassen, auch bei einer Direktbetrachtung in noch stärkerem Ausmass diese hellgelbe Fluoreszenz zeigen muss. An unserem stationären Patientenmaterial haben wir möglichst immer gleichzeitig mehrere Personen getestet, und man könnte fast sagen eine regelrechte "Uv-Visite" abgehalten, bei der wiederum mehrere Personen anwesend waren, so dass unsere Ergebnisse als doch zufriedenstellend objektiv beurteilt angesehen werden können.

Ein kleines Hilfsmittel zur genaueren Identifizierung der Ledermycin-Fluoreszenz wurde in Form eines Teststreifens angegeben (9). Man nimmt dazu einen Filtrierpapierstreifen, den man mit verdünnter Ledermycin-Lösung tränkt und bei der Betrachtung im UV-Licht neben das zu untersuchende Objekt legt.

Die charakteristische hellgelbe Fluoreszenz kann aber auch ohne diesen Streifen nicht übersehen und kann mit einer anderen Fluoreszenzerscheinung kaum verwechselt werden. Sie ist auch bei früheren Untersuchungen nie beschrieben. So beobachteten MAGAROT und DEVÈZE (11) bei ihren dermatologischen Untersuchungen orangefarbene Fluoreszenz aller septischen Wundflächen. BOMMER (14) glaubte im gleichen Jahr -1926- bei ulzerierenden Karzinomen grün-

lich-gelbe Lumineszenz feststellen zu können. Einige Jahre später jedoch sagte er, dass unter UV-Beleuchtung Karzinome im Gegensatz zu Hyperkeratosen keinen grünlich-gelben Lichteffect haben (15).

FUSS (48) schildert das Verhalten von Ulzerationen, darunter auch malignen Veränderungen, folgendermassen: "Die bedeckenden Blutgerinnsel imponieren schwarz, Nekrosen dunkelbraun bis grünlichgelb, während Krustenauflagerungen orangefarben lumineszieren."

KÖRBLER (96), der Operationspräparate von Karzinomen dem UV-Licht aussetzte, fand bei ihnen einen bläulich-weissen Farbton. Bei der Betrachtung oberflächlich zerfallener Geschwüre jedoch fiel ihm eine intensiv hellrote Eigenfluoreszenz auf. Durch nekrotische Gewebsteile oder durch Bakterien wird sie -wie seine Untersuchungen beweisen- nicht verursacht. Der die Fluoreszenz verursachende Stoff durchdringt den Verbandstoff, ist aber mit dem Eiter nicht identisch. Deshalb vermutet er, dass es sich um geringe Mengen Porphyrin handelt. RONCHESE (143) hat bei Stachelzellkrebsen der Haut eine orangerote Fluoreszenz feststellen können, im Gegensatz zu der dunkelvioletten Färbung des Basalzellenkarzinoms. RONCHESE sieht die orangerote Strahlung für den bösartigen Krebs als charakteristisch an. Dagegen sei eine matt-rosa Fluoreszenz Zeichen einer günstigen Verlaufsform.

HEISS (66) und HANSON (61) haben ebenfalls Eigenfluoreszenz unter UV-Licht bei malignen Tumoren beobachten können und prüften diese Erscheinung als mögliches Tumordiagnostikum. Sie stellten jedoch fest, dass dieses Phänomen sich nicht konstant einstellte. FUCHS und JANCZUK (46; 47) haben die hellrote Lumineszenz bei 6 Spinaliomen nachuntersucht, konnten sie jedoch nur in drei Fällen bestätigt finden. Bei der Gingivitis ulcerosa fanden sie -wie auch wir- rote Lichtwirkung, die nach Beseitigung der Beläge verschwand.

RADICE (134) hält diese Fluoreszenzerscheinungen ebenfalls nicht für spinaliomespezifisch. In frühen Stadien sah er niemals diese beschriebenen Erscheinungen. Man hat anderweitig für bestimmte Gewebe sogar spezifische Fluoreszenz beansprucht. Jedoch die einzelnen Berichte zeigen keine Übereinstimmung. Die Erscheinungsformen der Primärfluoreszenz scheinen demnach in gewissen Beziehungen zu den Karzinomen zu stehen, die Unterschiede aber doch nicht charakteristisch genug zu sein, um darauf ein diagnostisches Verfahren aufbauen zu können (179).

Wir haben aufgrund dieser Vorgeschichte auch maligne Tumoren vor der DMCT-Medikation dem UV-Licht ausgesetzt und fanden vereinzelt diese sog. "Eigenfluoreszenz", die aber nie eine hellgelbe Farbe zeigte. So kann die durch DMCT bedingte Fluoreszenz niemals durch sie vorgetäuscht werden. Eine hellgelbe Fluoreszenz auch bei anderer Medikation ist aber möglich, jedoch bei stationären Patienten durch die Überwachung der gegebenen Präparate auszu-

schliessen.

Dass man an sie denken muss, zeigt ein Fall mit malignem Hauttumor des Unterkiefers, der aus einer anderen Klinik uns zur Untersuchung für den Test freundlicherweise überlassen wurde. Die ulzerierte Oberfläche des Malignoms wurde täglich beim Verbandwechsel von der Schwester mit Rivanol ausgespült. Die Folge war, dass der gesamte Tumor eine so intensive hellgelbe Fluoreszenz zeigte, wie wir sie bei unserem Test noch nie beobachtet hatten. Dieses Beispiel zeigt, dass auch andere Präparate eine hellgelbe Fluoreszenz hervorrufen und damit ein irreführendes Ergebnis vortäuschen können.

In der Mundhöhle wird man bei diesen Untersuchungen auch noch auf eine andere Fluoreszenzfarbe stossen. Immer dann, wenn infolge schmerzhafter Erkrankungen der Mundschleimhaut die Mundhygiene vernachlässigt wird, sieht man unter UV-Licht Stellen rötlicher Fluoreszenz. Mehr einen bläulichen Ton findet man bei über das Mass hinausgehender Verhornung, z.B. an der Hand.

Farbstoffe, die zwar kein falsch-positives Ergebnis vortäuschen, aber die Auswertung des Testes unmöglich machen, sind die Lippenstiftzusätze; durch ihren stark hervorstechenden rötlichen Farbton überdecken sie die doch schwächere gelbe Fluoreszenz des Ledermycins.

Wir sehen ernsthaft allenfalls dann die Gefahr, ein Ergebnis falsch positiv zu beurteilen, wenn man die notwendige 30-Stunden-Grenze nicht einhält. Einmal wird dann (siehe oben) dem DMCT nicht genügend Zeit eingeräumt, um aus dem gesunden Gewebe abzufluten, zum anderen aber können Reste des Medikamentes in der Mundhöhle verbleiben und damit das Spülsediment falsch positiv anfärben. Aber auch die Direktbetrachtung kann fehlerhaft positiv ausfallen, wenn durch direkten Kontakt das Gewebe imprägniert ist. Die Wartezeit von 30 Stunden ist jedoch auch nach unseren Ergebnissen durchaus ausreichend, um solche Fehler zu vermeiden.

B) EIGENE KLINISCHE ERGEBNISSE

Zur Prüfung des Ledermycin-Fluoreszenz-Diagnostikums haben wir eine Reihe von Krebspatienten neben gesunden Probanden und Testpersonen mit anderen Munderkrankungen unter den gleichen Bedingungen getestet.

1. Ergebnisse bei Patienten mit gesunder Mundschleimhaut ^{†)}

Wir gaben diesen Versuchspersonen 3,0 g Ledermycin über 5 Tage verteilt in Kapseln zu je 150 mg. Die Patienten wurden angewiesen, täglich 4 Kapseln über den Tag verteilt zu nehmen. Am 5. Tag wurden sie zur Kontrolle bestellt und unter der UV-Lampe ^{††)} beurteilt. Die Mundschleimhaut zeigte durchwegs eine schwach hellgelbe Tönung. 30 Stunden nach der letzten Medikation kamen die Patienten nochmals, und es zeigte sich, dass die Ledermycin-Fluoreszenz gänzlich verschwunden war.

Weiterhin liessen wir die Patienten mit physiologischer Kochsalzlösung den Mund spülen, zentrifugierten die Spülflüssigkeit und fanden das Sediment vollkommen frei von jeder gelben Fluoreszenz.

klin. Diagnose	Fälle	Histologie	Testausfall tumorpositiv	Bewertung
Schleimhaut gesund	17		keiner	100 %
Entzündliche Prozesse	11	gutartig entzündlich	keiner	100 %
Epulis Fibrom	7	gutartig	keiner	100 %
Präblastomat. Leukoplakie	7	6 gutartig	zwei	72 %
Karzinome	25	Malignität in 22 Fällen	21	84 %

TABELLE 8

2. Ergebnisse bei Patienten mit entzündlichen Veränderungen

Auch diese Patienten bekamen Ledermycin in der obengenannten Dosierung. Sie wurden ebenfalls am 5. Tag unter UV-Licht überprüft. Hier zeigte es sich, dass die entzündlich veränderten Partien eine stärkere Fluoreszenz aufwiesen als die gesunde Umgebung. Nach der 30-Stunden-Grenze jedoch waren auch hier die ledermycinbedingten Erscheinungen abgeklungen. Stellenweise fand sich eine rötliche Fluoreszenz im Bereich der Beläge infolge

†) Der Fa. Lederle "Cyanamid" G.m.b.H. haben wir für die Überlassung der benötigten Versuchsmengen zu danken.

††) Unsere Untersuchungen wurden mit der Analysenlampe der Quarzlampen G.m-b.H. (1,4 A; 220 V) durchgeführt.

verminderter Mundhygiene; mit dem Entfernen der Beläge verschwand diese Erscheinung.

Die Sedimentuntersuchungen liessen keine Fluoreszenzerscheinungen erkennen.

3. Ergebnisse bei Patienten mit gutartigen Neubildungen

Wie aus der Tabelle 8 ersichtlich, handelte es sich hier um Untersuchungen bei Epuliden und Fibromen der Mundschleimhaut. Weder bei der Direktbetrachtung noch bei der Sedimentuntersuchung konnte ein positives Ergebnis erzielt werden. Wie bei der gesunden Mundschleimhaut klang die DMCT-bedingte Fluoreszenz innerhalb der 30-Stunden-Zeitspanne ab. Auch die durchgeführten Sedimentprüfungen ergaben ein negatives Ergebnis.

Bei der Ultraviolettkontrolle der Operationspräparate konnte gelegentlich eine punktförmige Fluoreszenz beobachtet werden. Bei der Untersuchung der strahlenden Stellen im normalen Licht konnte jedoch festgestellt werden, dass es sich um einzelne Knochenfragmente handelte. Wie schon erwähnt, hat der Knochen eine abnorm starke Speicherungsfähigkeit für das Ledermycin.

4. Ergebnisse bei Patienten mit präkanzerösen Veränderungen

Von sieben Versuchspersonen war in zwei Fällen eine über die 30-Stunden-Grenze hinausgehende Fluoreszenz festzustellen. In fünf Fällen erwies sich der negative Testbefund identisch mit der histologischen Untersuchung.

1 Fall ist als falsch positiv zu betrachten, da die Histologie die Veränderungen als einfache Leukoplakie ohne Anhalt für Malignität bezeichnete, obwohl das klinische Bild für ein Karzinom sprach. Der zweite Fall, den wir in die Reihe der falsch positiven Ergebnisse einreihen möchten, konnte wegen Weigerung des Patienten nicht histologisch untersucht werden. Da der Patient nicht mehr erschien, kann auch über den weiteren Verlauf der Erkrankung nicht berichtet werden.

5. Ergebnisse bei Patienten mit Karzinomen.

Tabelle des Testausfalls bei Malignomen

Nr.	klin. Diagnose	Alter	Geschlecht		Testausfall		Bemerkungen
			m.	w.	pos.	neg.	
749/62	Kieferhöhlen-Ca	77		ja		ja	Blutbeimischung
366/62	Kieferhöhlen-Ca	63		ja	ja		
249/63	Oberkiefer-Ca	53		ja		ja	keine Histologie
67/63	Gaumen-Ca	33	ja		ja		
469/63	Alveolarfortsatz-Ca	57		ja	ja		
682/62	Alveolarfortsatz-Ca	71	ja		ja		
	Alveolarfortsatz-Ca	66	ja		ja		
763/62	Unterlippen-Ca	63		ja	ja		
36/63	Unterlippen-Ca	58	ja		ja		
604/63	Unterlippen-Ca	74	ja		ja		
615/63	Unterlippen-Ca	53	ja		ja		
47/63	Wange enoral-Ca	86		ja	ja		
9319/63	Wange enoral-Ca	68	ja		ja		
145/63	Zungen-Ca	68	ja		ja		
374/63	Zungen-Ca	77		ja	ja		
58/63	Mundboden-Ca	42	ja		ja		
284/63	Retothel-Sa	28	ja		ja		
243/63	Metastasen	40		ja		ja	Lymphknoten s.c.
HNO	Ohr-Sa	66	ja		ja		
288/63	Haut-Ca	80	ja		ja		
622/63	Leukoplakie	81	ja		ja		klinisch suspekt
624/63	Haut-Ca	67	ja		ja		
637/63	Hautbasaliom	59		ja	ja		
697/63	Ca-Rezidiv	54	ja			ja	deckende Haut o.B.
635/63	Bronchialmetast.	49	ja		ja		

TABELLE 9

Wir haben reine Schleimhautkarzinome, heterologe Hautgeschwülste und in drei Fällen auch subkutan liegende Tumoren mit dem Ledermycin-Fluoreszenz-Test untersucht.

a) Ergebnisse bei Schleimhautkarzinomen

Von unseren 13 untersuchten Fällen waren 11 histologisch gesicherte Karzinome. 11 der Fälle zeigten nach der beschriebenen Medikation nach 30 Stunden noch bestehende Fluoreszenz, sowohl bei der Direktbetrachtung als auch bei der Sedimentuntersuchung im ultravioletten Licht. (Abbildungen 1 und 2 siehe Seite 42)

2 Fälle also waren negativ.

Bei dem einen negativen Befund handelte es sich um die Metastasen eines primären Mamma-Ca in die Crista zygomatica maxillae rechts mit Einbruch in die Kieferhöhle. Der Versuch, den Tumor durch eine spitze Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung nach Ledermycingaben im Sediment kenntlich zu machen, schlug durch Blutbeimengung in der Spülflüssigkeit fehl. Uns ist das nur so erklärlich, dass eine möglicherweise vorhandene Fluoreszenz durch die im Sediment vorliegenden Erythrozyten überlagert wurde.

Der zweite negative Befund ergab sich bei einer andernorts bereits operierten und zweimal bestrahlten Neubildung im rechten Oberkiefer, die klinisch als Malignom imponierte, bei der jedoch kein histologischer Befund vorlag. Wir möchten jedoch diesen Fall zu den falsch negativen Befunden zählen.

Als "falsch positives Ergebnis" wird in unserer Versuchsreihe eine Leukoplakie geführt, die wir klinisch als Leukoplakiekarzinom ansprachen. Histologisch wurde der Prozess als gutartig bezeichnet.

Der Patient steht unter Kontrolle, es kann also über den weiteren Verlauf noch nichts berichtet werden. Wertet man die Tabelle streng genommen aus, so hat der Ledermycin-Test in zwei Fällen ein falsches Ergebnis geliefert.

b) Ergebnisse bei Hauttumoren

Insgesamt standen 11 Fälle für den Test zur Verfügung. In drei Fällen war die deckende Cutis durch den Tumor nicht versehrt. Von den acht ulzerierten Tumoren waren alle histologisch nachgewiesene heterologe Geschwülste. Alle acht zeigten nach der obengenannten Dosierung hellgelbe Fluoreszenz, die auch noch Tage, nachdem das Präparat abgesetzt worden war, unverändert bestand.

Es standen weiterhin drei subcutan liegende Tumoren zur Verfügung. Dabei handelte es sich einmal um Lymphknotenmetastasen nach Un-



BILD 1

Fluoreszierende Sedimentproben bei Mundschleimhautkarzinomen nach Leder-
mycinmedikation.

Aufgenommen unter UV-Beleuchtung. Blende 5, 6; 2 Minuten



BILD 2

Mundbodenkarzinom links unter UV-Licht helle gelbe Fluoreszenz der malignen
entarteten Partie, im Gegensatz zu den übrigen Weichteilen.

Blende 5, 6; 30 Sekunden

terkiefekarzinom. Der Primärtumor war durch Operation und Nachbestrahlung ausgeheilt. Trotz Ledermycingaben konnte jedoch keine Fluoreszenz der deckenden Cutis gesehen werden.

Im zweiten Fall handelte es sich um ein Karzinomrezidiv der Mandibula ohne Weichteilbeteiligung. Auch hier konnten die diagnostischen UV-Strahlen nicht in der Tiefe das Malignom kenntlich machen.

Ein positives Ergebnis zeigt sich jedoch bei einem Retothelsarkom der linken Schläfen-Wangen-Gegend. Innerhalb von Tagen konnte man neue Tumorknoten aufkommen sehen, die dann eine hellgelbe Fluoreszenz durch die deckende Cutis erkennen liessen.

c) Testausfall bei Lungenmetastasen

Es handelt sich um einen Patienten mit Lungenmetastasen im Endstadium. Untersucht wurde das Expectorationssekret nach DMCT-Gaben. Es ergab sich auch ohne Konzentrierung der Zellen durch Zentrifugieren eine starke gelbe Fluoreszenz des Sekrets unter UV-Beleuchtung. Leider stehen noch keine Vergleichsmöglichkeiten über den Testausfall bei anderen Untersuchern zur Verfügung. Lediglich die amerikanischen Ausführungen bei der Untersuchung bei Magenkarzinomen könnten als Vergleichsmöglichkeit herangezogen werden.

d) Klinische Kasuistik

Die einjährigen Erfahrungen mit dem Tetracyklin-Test berechtigen uns zu einem gewissen Optimismus. Anhand von drei Patienten soll daher einmal der Ablauf eines solchen Testes geschildert und zum zweiten sollen unsere besonderen Erfahrungen dabei herausgestellt werden.

1. Patient K. S., 42 Jahre (Kr. Bl. Nr. 58/63)

Befund: Im Mundboden links walnussgrosse Neubildung mit borkiger Oberfläche. Im rechten Wangenbereich und auf der lingualen Gingiva propria des Unterkieferalveolarfortsatzes leukoplakische Veränderungen.

Der Patient bekam über 5 Tage verteilt 3,0 g Ledermycin in Kapseln zu 150 mg.

Am fünften Tag zeigte sich unter UV-Licht eine starke hellgelbe Fluoreszenz der Neubildung im Mundboden. Die übrige gesamte Mundschleimhaut strahlte in einer ganz schwachen Form ebenfalls gelb. Die Wangenveränderung liess jede Fluoreszenz vermissen.

Nach Verstreichen der 30-Stunden-Grenze jedoch hatte der Tumor nicht das geringste seiner Strahlungsintensität eingebüsst, wohingegen die anfängliche Fluoreszenz der Mundschleimhaut vollkommen abgeklungen war.

Histologischer Befund:

Die Neubildung im Mundboden Leukoplakie-Karzinom; die Veränderungen in der Wange Leukoplakie ohne Anhalt für Malignität.

Postoperativ verabreichten wir dem Patienten nochmals 3,0 g DMCT mit dem uns überraschenden Ergebnis, dass der Mundboden dort, wo der operierte Tumor sich befunden hatte, wiederum gelb aufleuchtete. Der histologische Befund des Präparates der Nachoperation ergab noch Anzeichen malignen Geschehens. Nach Entnahme des strahlenden Gewebezirkles zeigte das neue Wundbett keine Fluoreszenz mehr.

Der Patient verstarb postoperativ, und der Mundboden kam in toto zur histologischen Untersuchung. Es stellte sich heraus, dass kein Tumorgewebe mehr vorhanden war.

Epikritisch kann geschlossen werden, dass nach der Erstoperation trotz scheinbarer Radikalität die Fluoreszenz richtig auf Tumorreste hinwies, während der fluoreszenznegative Befund nach dem zweiten Eingriff übereinstimmend mit der Histologie richtig das gesunde Gewebe anzeigte. Damit deutet sich eine Möglichkeit an, das Ledermysin nicht nur als Tumordiagnostikum in der Krebsbehandlung zu verwenden, sondern es auch noch als Operationshilfe zu gebrauchen. Dadurch scheint die schwierige und ungewisse Frage eines Operateurs mit beantwortet zu werden, ob er bereits im Gesunden ist oder nicht.

2. Patient H. S., 33 Jahre (Kr. Bl. Nr. 726/62; 859/62; 23/63; 67/63)

Befund: Von der Kieferhöhle zum rechten Gaumen durchgebrochene Neubildung. Im Röntgenbild Auflösung der knöchernen Abgrenzung der Nebenhöhle

Histologie:

Infiltrierendes verhornendes Plattenepithel-Karzinom des rechten Oberkiefers.

Der Patient bekam über 5 Tage verteilt 3,0 g Ledermysin in 150 mg-Kapseln verordnet. Am fünften Tag zeigte die Neubildung starke hellgelbe Fluoreszenz. Die übrige Mundschleimhaut strahlte gleichmässig schwach gelb. Nach der 30-Stunden-Grenze war der Lichteffect nur noch am karzinomatös veränderten rechten Gaumen vorhanden. Auch dieser Patient bekam nach der Operation nochmals DMCT in der bekannten Dosis verabreicht mit dem Ergebnis, dass die Flügelgaumengrube und die Gegend um die rechte Orbita die gelbe Ledermysinfluoreszenz aufwies. Nach einer über Tage anhaltenden Cytostatikabehandlung intraarteriell über die Arteria carotis externa zerfiel der Tumor in der

Flügelgaumengrube in ganz kurzer Zeit und die Fluoreszenz nahm mit zunehmender Besserung ab.

Die Gegend der rechten Orbita, die ein anderes versorgendes Gefäss hat und demnach mit dem Cytostatikum nicht in konzentrierten Kontakt kam, blieb unverändert, und der Lichteffect war derselbe geblieben.

3. Patientin A.H., 77 Jahre (Kr.Bl.Nr. 642/61; 37/63)

Diesen Fall sehen wir als den überzeugendsten Beweis für die Brauchbarkeit der Ledermycin-Fluoreszenzdiagnostik an.

Befund: Neubildung an der rechten Zunge mit borkiger Oberfläche. Nach fünftägiger Ledermycinapplikation zeichnete die rechte Zungenpartie sich durch intensive hellgelbe Fluoreszenz aus, die auch nach Tagen noch konstant blieb. Die Histologie ergab zunächst noch die Diagnose "Leukoplakie".

Innerhalb von Tagen konnte man dann aber ein so immenses Wachstum der rechten Zungenpartie beobachten, dass auch auf die andere Seite übergriff, dass schon rein klinisch nur ein Malignom als Ursache in Betracht kam. Eine erneute Probeexcision ergab nun den Befund eines Sarkoms.

C. EIGENE TIERVERSUCHE MIT DEM TETRACYKLIN-TEST

Der Amerikaner David R. RALL (135) hat sich 1957 als erster mit den Fluoreszenzerscheinungen bei malignen Impftumoren der Mäuse nach Gabe fluoreszierender Stoffe beschäftigt.

Er benutzte zunächst ein Riboflavinpräparat, das Sodium-6,7 dimethyl-9-ethyl-isoalloxacin oder kurz auch U 6538 genannt.

Als Testtumor nahm er das Sarkom 37, das man auf CA Fl Mäuse i.m., s.c. oder intraperitoneal implantieren kann. U 6538 wurde den tumortragenden Mäusen verabreicht, und man konnte nach Ablauf von 4-8 Stunden unter UV-Licht eine deutliche hellgelbe Fluoreszenz des Tumors aber auch der meisten anderen Gewebe feststellen. Nach Verstreichen von 12 Stunden jedoch war jede Gewebsfluoreszenz einschliesslich des Tumorgewebes verschwunden.

In einer zweiten Versuchreihe liess RALL (135) mit Sa 37 beimpften Mäusen jeden Tag eine bestimmte Menge Tetracyclin zukommen. Jetzt zeigte sich, dass zuerst nur das Tumorgewebe, dann auch Knochen und Zähne im UV-Licht hellgelbe Fluoreszenz aufwiesen. Dieses Bild veränderte sich in seiner Ausdeh-

nung bis zum Tode der Tiere (2-3 Wochen später) nicht. Abgesehen von Knochen, den Zähnen und dem Tumor zeigte kein anderes Gewebe noch bestehende Fluoreszenz.

Zu den Versuchen wurde Tetracyclin, Oxytetracyclin und Chlortetracyclin in einer 0,9 %igen Kochsalzlösung aufgelöst (gewöhnlich 10 mg in 1 ccm) und die Lösung innerhalb einer Stunde verbraucht. RALL hat den Tieren das Tetracyclinpräparat intraperitoneal verabfolgt. Sie erhielten das Präparat täglich bis zu zweimal (5 Tage lang), angefangen vom 6. Tag des Tumorstadiums an.

48 Stunden nach der letzten Tetracyclingabe wurden die Tiere getötet und der Tumor sowie sämtliche anderen Organe dem UV-Licht ausgesetzt. Im Gegensatz zu U 6538, bei dem sehr bald nach der letzten Gabe alle Organe samt dem Tumor eine hellgelbe Fluoreszenz im UV-Licht aufwiesen, die sich aber auch im Tumor schnell wieder verlor, blieb die Fluoreszenz nach Tetracyclingaben im Tumor, in den Zähnen und im Knochen nach Abfluten der Fluoreszenz in allen Organen bestehen. Die Fluoreszenz im Tumor war diffus und in den mehr peripheren Gebieten verteilt. Sie war nicht in den blutigen und nekrotischen Zonen sichtbar, wo ACKERMANN (1) sie fand. Auch wir können die Ergebnisse RALL's bestätigen. Bei unseren Untersuchungen waren die Nekrosen frei von jeder Fluoreszenzerscheinung.

Da unsere klinischen Versuche mit Ledermycin ^{†)} unter UV-Betrachtung gegenüber Mundhöhlenkrebsformen ein überraschend gutes Testergebnis zeigten und andererseits die Fallzahl erreichbarer Carcinome der Mundhöhle doch zahlenmässig klein blieb, sollte der Fluoreszenztest auch noch bei Rattentumoren überprüft werden.

Ratten wurden von uns deshalb als Versuchstiere ausgewählt, da sie eine genügende Grösse haben, und da bei ihnen Tumoren fast regelmässig angehen.

Wir haben den Test bei 24 Sprague Dawley Ratten aus der Kolonie Wiga (München) mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 120-150 g durchgeführt.

a) Tumorverpflanzung:

Als Testtumor haben wir das Yoshida-Sarkom verwendet. Ein genügend grosser Tumor wird bei einer Ratte freipräpariert und herausgelöst. Ein solcher Tumor -etwa 3 Wochen alt- gibt genügend Material für 25 Verimpfungen. Der Tumor wird in ca. 0,5 ccm grosse Würfel geteilt. Man verwendet am zweckmässigsten die Randgebiete und die Unterfläche des Tumors, nicht jedoch die mit Nekrosen bedeckte Oberseite. Die ersten Partien enthalten nämlich mit Sicherheit eine genügend grosse Anzahl an vitalen, jungen Tumorzellen, die für eine erfolgreiche Verimpfung notwendig sind.

^{†)} Demethylochlo-Tetracyclin der Fa. Cyanamid G.m.b.H.

Die Ratte, auf die der Tumor verimpft werden soll, wird mit Äther in das Toleranzstadium gebracht. Wir gebrauchten dazu ein Standgefäß, auf dessen Boden ein mit Äther getränkter Wattebausch lag. Die Ratte wird in dieses Gefäß gegeben und die Narkose abgewartet. Die ausreichende Narkosetiefe für den kurzen Eingriff ist dann erreicht, wenn die Ratte nach anfänglichem, sehr heftigem Exzitationsstadium auf Reize nicht mehr reagiert. Nach Oberflächenreinigung mit Jod wird durch Scherenschlag die Haut am Hinterschenkel geschlitzt und stumpf eine subcutane Tasche gebildet. In diese Tasche wird ein Tumorwürfel eingebracht, und die Hautwunde wird durch Metallklammern zusammengehalten. Die ganze Übertragung benötigt so wenig Zeit, dass während des Eingriffes die Narkose nicht weiter unterhalten zu werden braucht.

Wichtig für die Tumorverpflanzung ist, dass die zurechtgeschnittenen Würfel nicht länger als 1 Stunde liegenbleiben dürfen, um eine zu starke Auskühlung zu vermeiden.

Nach Abklingen der ersten entzündlichen Erscheinungen an der Hautwunde, kurz nach der Verimpfung, kann man schon nach 1 Woche erkennen, ob ein Tumor angeht. Bei unserem Vorgehen hatten wir nur in einem einzigen Fall einen Versager.

Anzahl der Tiere	angegangene Tumoren	Versager	verstorben
24	22	1	1

TABELLE 10

b) Ledermycinverabreichung:

Nachdem SCHLEGEL bei anderen Versuchen feststellen musste, dass Ledermycin intraperitoneal von seinen Mäusen nicht vertragen wurde, haben wir auf diese Möglichkeit, das Präparat einzubringen, verzichtet. Es blieb die Zufuhr des Medikamentes mit dem Futter. Da jedoch die Gefahr bestand, dass die Ratten ihre Tumoren direkt mit dem Ledermycinfutter in Kontakt bringen und damit das Ergebnis unbrauchbar würde, entschlossen wir uns zur i. v. -Verabreichung oder zur Fütterung mit der Magensonde.

Intravenöse Gaben:

Wir gaben das Ledermycin ^{†)} in Ampullenform, das bis jetzt nur für den Tierversuch freigegeben ist.

Wie üblich injizierten wir die Schwanzvene, wobei wir täglich 5 mg in 1 ccm NaCl gelöst über 5 Tage gaben. Die Schwierigkeit bestand in der

^{†)} Cyanamid G.m.b.H. "Lederle"

Lagekontrolle der 17er Injektionsnadel, da bei der Rattenschwanzvene die sonst übliche Aspiration kein Blut in den Spritzenzylinder eintreten lässt.

Ein erheblicher Nachteil der intravenösen Methode liegt demnach in der Gefahr paravenöser Injektion. Damit ergibt sich eine ungenaue Dosierung bei der geringen Flüssigkeitsmenge, die einer Ratte zugemutet werden kann. Ausserdem macht sich das Auftreten von Nekrosen als Folge paravenöser Gewebsschädigung durch Ledermycin störend bemerkbar,

Am 7. Tag zeigten 3 Ratten unter UV-Kontrolle deutliche Fluoreszenz des Tumors. Eine Ratte verstarb während der Versuchsreihe vorzeitig; bei einem Tier stiess sich der Schwanz ab.

Orale Verabfolgung:

Um den obengenannten Schwierigkeiten zu entgehen, prüften wir die Verabreichungsmöglichkeiten per os. Den Ratten angebotene Tropfen der Ledermycinflüssigkeit wurden nicht angenommen. Am sichersten in der Verabreichungsform und am besten zu dosieren schien uns das Zuführen mit dem Magenschlauch. Auch hierzu wurde das Tier durch Äther in ein reflexloses Stadium gebracht (die Methode wurde schon vorher geschildert).

Wir nahmen zur Applikation eine 2er Record-Spritze mit einem 1er Nadel-Aufsatz. Auf die Nadel wurde ein passender Plastikschauch geschoben, den wir etwa 3 cm in den Schlund der Ratte zur Applikation des Tetracyklins vorschoben.

Ledermycinkapseln (zu 150 mg) wurden in NaCl aufgelöst. Wir gaben 3 mg auf 3 Teilstriche der Record-Spritze pro Tag über 5 Tage. Unsere Ergebnisse soll die Tabelle 11 zeigen:

Anzahl der Tiere	Test pos.	Test neg.	Auswertung
18	17	1	94 % pos.

TABELLE 11

Die Tabelle 12 zeigt den gesamten Ausfall der Tierversuche:

Zahl der Tiere	Test pos.	Test neg.	verstorben	Auswertung
24	20	1	3	95 %

TABELLE 12

c) Auswertung der Tierversuche:

Der Tumortest mittels "Ledermycin", der sich bei der Malignomdiagnose unseres Fachgebietes gut bewährt hat, war auch in unserem Tierkontrollversuch erfolgreich. Im Gespräch konnte MOHR (Universitäts-Frauen-Klinik

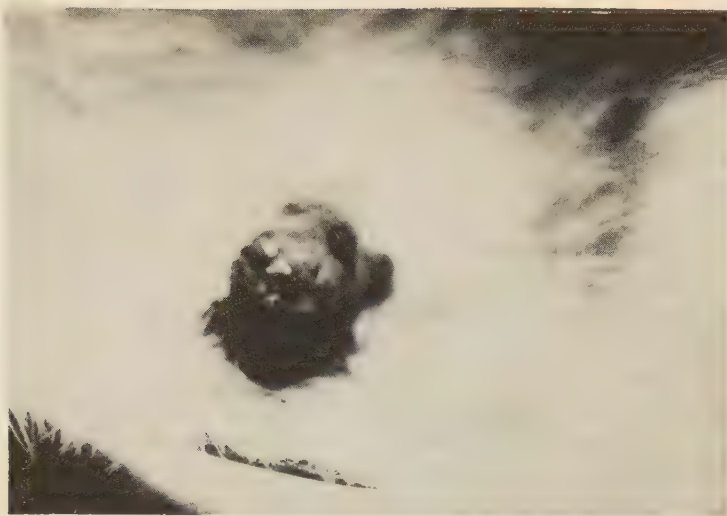


BILD 3

Unter UV-Licht fluoreszierender Rattentumor nach Ledermycinmedikation. Oberhalb der schwarzen Nekrosen im Bild helle Fluoreszenz. Blende 5, 6; 15 Sek. Photographiert wurde mit dem Ilford HPS Film 30/10 Din.

München) unser Tierversuchsergebnis nach eigenen derartigen Versuchen bestätigen. Aus dem amerikanischen Schrifttum ist über Ergebnisse in dieser Richtung nichts zu entnehmen (123).

D) TUMORFLUORESZENZ NACH INTRAVENÖSEN REVERINGABEN^{†)}

Wie unsere Ergebnisse mit Ledermycin als Substrat zeigen, stellt der Tetracyclin-Fluoreszenz-Test bei Malignomen auf unserem Fachgebiet doch eine brauchbare diagnostische Bereicherung in der Tumorfrüherkennung dar. Nach

^{†)} Reverin: Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin 250 mg zur intravenösen Injektion. (Farbwerke Hoechst)

dieser Untersuchungsreihe mit einem oralen Tetracyclin prüften wir auf Anregung von Heiss (67) die Fluoreszenzerscheinungen bei malignen Tumoren unter UV-Licht nach Gaben eines intravenös applizierbaren Tetracyclins, dem Reverin. Beim Reverin handelt es sich um ein Präparat der Farbwerke Hoechst, das man auch in hohen Dosen gefahrlos geben kann, ohne mit unliebsamen Nebenwirkungen rechnen zu müssen.

Wir gingen von der Vorstellung aus, durch diesen direkten Weg der Verabreichung die Testzeit wesentlich abzukürzen und wenn möglich ein noch deutlicheres Fluoreszenzbild zu erzielen.

Unsere Beobachtungen über die An- und Abflutungszeit nach Reveringaben haben gezeigt, dass die zunächst allgemein auftretende Fluoreszenz wesentlich schneller aufkommt und sich auch kräftiger darbietet. Aber auch bei dieser Testvariante müssen 30 Stunden vergehen, ehe das Reverin aus dem gesunden Gewebe abgeflutet ist und nur in entarteten Partien fixiert bleibt. Die maximale Tumorfloreszenz wird schon nach zweimaliger Reveringabe erzielt. Man benötigt also nur noch 24 Stunden um das Präparat einzubringen und man kann nach insgesamt drei Tagen schon zwischen gutartigem und maligne entartetem Gewebe differenzieren.

In fast allen Fällen konnten wir nach Reveringaben eine stärkere hellgelbe Fluoreszenz im Bereich der Malignome feststellen, als das beim Ledermycin der Fall war. Wir glauben, dass diese Erscheinung auf den sehr hohen initialen Serumspegel nach der intravenösen Verabreichung zurückzuführen ist, durch den dem Tumorgewebe Tetracyclin in weit grösseren Mengen plötzlich angeboten wird und dadurch auch in stärkerem Masse gespeichert werden kann. Einen weiteren Vorteil des Reverins sehen wir darin, dass diese Tetracyclinverbindung keine Photosensibilität auslöst.

Kranken Blatt Nr.	Histologie	Alter	männlich	weiblich	Testpositiv
180/64	Carcinom	58		ja	ja
367/64	"	64		ja	ja
71/64	"	51		ja	ja
272/64	"	76		ja	ja
456/64	"	71		ja	ja
73/64	"	50		ja	ja
7/64	"	68		ja	ja
47/64	"	71		ja	ja
10/64	"	54	ja		ja
15/64	"	68	ja		ja
54/64	"	67	ja		ja
60/64	"	43	ja		ja
67/64	"	63	ja		ja
76/64	"	57	ja		ja
187/64	"	68	ja		ja
196/64	"	77	ja		ja
221/64	"	56	ja		ja
268/64	"	53	ja		ja
277/64	"	54	ja		ja
350/64	"	70	ja		ja
417/64	"	61	ja		ja
441/64	"	72	ja		ja

TABELLE 13

Wie aus der Zusammenstellung ersichtlich ist, erzielten wir mit dem Reverin-test in keinem Fall ein negatives Ergebnis bei histologisch gesicherten malignen Neubildungen, noch wies der Test ein falsch positives Fluoreszenzbild auf, da alle 22 Fälle sich im mikroskopischen Präparat als Carcinome erwiesen.

E. DEUTUNG DER TUMOR-FLUORESZENZ

GRAF und BERGMANN (55) fanden bei ihren Untersuchungen über die Serum-Gewebkonzentration des DMCT in zwei Karzinomfällen, die ihnen zur Verfügung standen, abnorm hohe Differenzen; nämlich 9,5 und 25,2 γ /ml bei Serumspiegeln von 1,63 und 1,38 γ /ml. Die Konzentration im Gewebe hängt

nach ihnen (55) offenbar z.T. mit dem Grad der Vascularisation bzw. Durchblutung zusammen. Daneben muss jedoch ein "Organspezifischer Eigenfaktor" bestehen (93).

Wie aber das Tetracyclin im Tumorgewebe fixiert wird, ist bis heute noch unbekannt. Das Medikament scheint sich mit den Mitochondrien lebender Zellen zu verbinden (34) und einen Komplex zu bilden, dessen einer Bestandteil ein Peptid ist (116). Die durch Tetracycline hervorgerufene Fluoreszenz kann man am besten in schnell wachsenden Tumoren beobachten (115). Die genaue Lokalisation des fluoreszierenden Stoffes (DMCT) in der Masse, die das Spülsediment einschliesst, bleibt noch zu klären (8).

Beobachtungen, die man an Ausstrichen und Tumorschnitten nach Ledermycin-Vorbehandlung gemacht hat, haben gezeigt, dass das fluoreszierende Material wohl nicht in die Karzinomzellen zu liegen kommt (174). Es scheint vielmehr auf die Histiozyten und auf andere Zellelemente im Tumorstroma beschränkt zu sein. Die Erfahrung, dass die Fluoreszenz nicht in der Tumorzelle fixiert ist, konnten wir in einem Fall durch den Pathologen bestätigt finden. Wir schickten das Expektationssekret ⁺⁾ eines Patienten mit Lungenmetastasen, das im UV-Licht deutliche hellgelbe Fluoreszenz aufwies zur Untersuchung auf Tumorzellen an das Pathologische Institut der Universität München, ohne dass der Untersucher Malignomzellen feststellen konnte.

Die gesprächsweise mitgeteilte Vermutung MOHR's (I. Universitäts-Frauen-Klinik München), dass die Fluoreszenz im Sediment lediglich ein Drüsenausscheidungskonzentrat darstelle, kann durch unsere Untersuchungen eindeutig widerlegt werden. Wäre seine Vermutung richtig, würde es keine negativen Ergebnisse bei der Sedimentprobe geben; schon garnicht in der Mundhöhle, die wohl die grösste Drüsensekretion des gesamten Organismus aufweist (124).

F. INDIKATION FÜR DEN TETRACYKLIN-FLUORESZENZ-TEST

Nach unseren Ergebnissen ist der Fluoreszenz-Test mit Ledermycin durchaus in der Lage, entzündliche Veränderungen und gutartige Neubildungen von einem malignen Geschehen abzugrenzen. Jedoch dürfen diese Prozesse sich nur in der deckenden Haut oder Schleimhaut abspielen. Diese Einschränkung liegt in dem Ultraviolettfilter der Haut begründet, der die diagnostischen UV-Strahlen in die Tiefe nicht vordringen lässt -an den Ort des Malignoms- wenn die oberflächlichen Schichten in das Geschehen nicht mit einbezogen sind.

⁺⁾ siehe Kasuistik

Dieser Test ist also von vornherein für Knochentumoren ungeeignet. Unsere, in diese Richtungen zielenden Untersuchungen am Ober- und Unterkiefer haben uns gezeigt, dass selbst die doch relativ dünne Schleimhaut die UV-Strahlen hindert, in Knochen die hellgelbe Fluoreszenz zu induzieren. Wir haben z.B. probeweise in die bei der Wurzelspitzenresektion entstehende Knochenhöhle eine Spur Ledermycin eingebracht und nach der Naht diese Region dem UV-Licht ausgesetzt, ohne auch nur die geringste Fluoreszenz feststellen zu können. Abgesehen davon scheint eine Tumordiagnostik am Knochen mit dem DMCT-Test infolge der bekannten speziellen Speicherung dieser Substanz auch im gesunden Knochen unmöglich. Subcutan liegende Malignome, bei denen die deckenden Schichten unbeteiligt sind, eignen sich ebenfalls nicht für diesen Test. In zwei Fällen konnte dies nachgewiesen werden: Einmal bei subcutan liegenden Metastasen, und im zweiten Fall bei einem Tumor, der die Haut noch nicht durchbrochen hatte.

Um auf keinen Fall ein Missverständnis aufkommen zu lassen, soll noch einmal betont werden, dass der Ledermycin-Fluoreszenz-Test die Probeexcision und die patho-histologische Untersuchung keineswegs ersetzen kann und soll. Damit aber der Pathologe ein brauchbares Präparat zur Beurteilung erhält, muss die Probeexcision von sachkundiger Hand ausgeführt worden sein. Um ein durch die Probeexcision möglicherweise induziertes Wachstum und eine schnellere Aussaat zu verhindern, sollte umgehend nach dem diagnostischen Eingriff bei tumorpositivem Ergebnis möglichst noch am gleichen Tage die Radikaloperation angeschlossen werden. Weiterhin ist für eine infrage kommende Nachbestrahlung von Wichtigkeit zu wissen, in welche Gruppe der Malignome der betreffende Tumor eingereicht werden muss, um entscheiden zu können, mit welcher Strahlenart -und ob überhaupt- der Tumor zu bestrahlen ist.

Denn wie die Erfahrung gelehrt hat, spricht nicht jeder Tumor gleich gut auf die Strahlenwirkung an.

Die Probeexcision verbietet sich also für die Praxis. Gerade dem Praktiker kann aber der Ledermycin-Test nach unseren klinischen Ergebnissen zur orientierenden Differentialdiagnose empfohlen werden. Dieser Test soll ihm grössere Sicherheit in der Beurteilung geben, ob es sich um ein benignes oder malignes Geschehen handelt. Sein negativer Ausfall beweist allerdings nicht, dass kein Malignom im Entstehen ist. Sein positives Ergebnis jedoch zeigt nach unseren Erfahrungen bei exulcerierten Prozessen ein bösartiges Geschehen an. Es muss weiterhin gefordert werden, dass trotz negativem Ergebnis und bei berechtigtem Verdacht einer heterologen Geschwulst eine entsprechende Fachbehandlung in einer dafür geeigneten Klinik durchgeführt wird. Auf jeden Fall muss ein Prozess tumorverdächtig sein, der trotz Behandlung unverändert bestehen bleibt oder sich noch stärker entwickelt.

Der Unterschied benignes oder malignes Geschehen zeigt sich bei entzündlich bedingten Veränderungen nicht nur in der fehlenden hellgelben Fluoreszenz, sondern auch in einem Abklingen der Erscheinungen unter der gleichzeitigen Antibiotika-Einwirkung an. Jedoch sollte bei diesem Test eine klinische Besserung unter der gerade beschriebenen Bedingung eine UV-Kontrolle nicht ersetzen, da in der Mundhöhle exulcerierte mischinfizierte Tumoren unter der Ledermycineinwirkung sich klinisch bessern können, ohne dass der Tumor auch nur im geringsten beeinflusst würde.

In der Klinik jedoch wird die Probeexcision die vorläufige Vermutungsdiagnose zu erhärten haben. Inwieweit aber der Ledermycintest in Zukunft als Operationshilfe an Bedeutung gewinnt, kann bis heute noch nicht beurteilt werden; jedoch haben wir in 2 Fällen zeigen können, dass die Möglichkeit besteht zu beurteilen, ob man sich bereits im Gesunden befindet.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf die Zunahme der Krebssterblichkeit in den letzten Jahren hingewiesen. Aus deutschen und ausländischen Statistiken gehen die auch heute noch mässigen Erfolge der Tumorbehandlung hervor, die im wesentlichen auf das zu späte Erkennen einer sich entwickelnden heterologen Neubildung zurückzuführen sind. Die üblichen diagnostischen Hilfsmittel (Anamnese, Inspektion, Palpation, Röntgenologie und Serologie) erweisen sich in der täglichen Praxis als nicht ausreichend, da die nötige Erfahrung bei dem praktizierenden Zahnarzt nicht vorhanden sein kann. Nachdem in der neueren Literatur die Probeexcision aus der täglichen Praxis wegen der zu grossen Gefahren, die für den Patienten daraus resultieren, verbannt wurde, glauben wir, verbesserte therapeutische Erfolge erst bei Einsatz eines geeigneten Tumordiagnostikums erwarten zu können.

Es muss sich dabei aber um einen Test handeln, der ohne grosses Spezialwissen und ohne die Gefahr zeitlicher Verschleppung in der zahnärztlichen Praxis ausgeführt werden kann, dabei aber auch eine genügend hohe Sicherheitsrate aufweist. Die Suche nach einem solchen Verfahren haben wir uns in dieser Arbeit zur Aufgabe gemacht.

Wir haben die Tumordiagnostika in drei Gruppen (cytologische, serologische und Stoffwechsel-Teste) eingeteilt. Die Cytologie -aus der Gynäkologie übernommen- will aus dem cytomorphologischen Erscheinungsbild der einzelnen Zelle aussagen, ob es sich bereits um ein malignes Geschehen handelt. Sie hat sich bei den gynäkologischen Reihenuntersuchungen einen festen Platz erworben. Abgesehen von den Einwänden jener Pathologen, die kein spezifisches morphologisches Kriterium der einzelnen Blastomzelle anerkennen, glauben wir nicht, dass diese Art der Spezialwissen voraussetzenden Tumordiagnostik sich in der Praxis durchsetzen kann.

Bei den serologischen Testen wurde an drei Beispielen gezeigt, dass ihre behaupteten Erfolge Nachprüfungen nicht standhalten konnten. Aus der Fülle der Möglichkeiten haben wir versucht, einen Test auf das Gebiet der Zahnmedizin zu übertragen. Es handelt sich dabei um den Agar-Serum-Bindungstest nach Csaba-Torö. Die bestechenden theoretischen Grundlagen dieses Testes und die von den Autoren angegebene sehr hohe Sicherheitsrate haben uns zu unserer Kontrollserie veranlasst. Bei diesem Test handelt es sich um eine Antigen-An-

tikörper-Reaktion zwischen einem speziell hergestellten Agar-Agar einerseits und um einen Serumantikörper andererseits, der bei einem Tumorpatienten gegen die unter der Einwirkung auftretenden Abbauprodukte der Heparin-Hyaluronsäure-Schranke zur Entwicklung kommen soll. Unsere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass dieser Test zumindest für unser Fachgebiet die erwartete hohe Sicherheitsrate nicht besitzt. Da wir nur Tumoren im Kieferbereich untersucht haben, können wir über den generellen Wert dieser Reaktion natürlich nichts aussagen.

Die dritte Gruppe sucht aus Stoffwechselunterschieden zwischen der Tumorzelle und einer gesunden Zelle, Rückschlüsse auf die Art des Geschehens zu ziehen. Aus diesem Kreis konnte z.B. die Radiophosphormethode (in der Dermatologie zur Erkennung des Melanoms angewandt) durch Nachuntersucher nicht bestätigt werden. Ebenso negativ wird das Atebrin-Ausscheidungsverfahren beurteilt. Die anfängliche Begeisterung für die aus der Gynäkologie übernommene und um die Schiller'sche Jodprobe bereicherte Kolposkopie liess in der Zahnmedizin bei Zunahme der kritischen Stimmen nach. Man musste feststellen, dass sich die regionalen Verhältnisse der Mundschleimhaut doch wesentlich von den Verhältnissen der Uterusschleimhaut unterscheiden.

Das Hauptgewicht dieser Arbeit liegt auf dem Ledermycin-Fluoreszenz-Test. Nach Gaben von Demethylchlor-Tetracyclin kann man zunächst unter ultravioletterm Licht eine generelle Gelbfärbung sämtlicher Körperpartien und Organe feststellen. Wartet man aber über 30 Stunden nach der letzten Applikation, so stellt man fest, dass bis auf die Zähne und Knochen sämtliche Fluoreszenzerscheinungen abgeklungen sind. Handelt es sich aber um einen Patienten mit einem oberflächlichen Tumor, so kann man in den karzinomatös veränderten Gebiet ebenfalls ein Persistieren dieser Lichterscheinung beobachten. Diese Tatsache wurde zunächst in Amerika zur Differenzierung zwischen Magenkarzinomen und gutartigen Veränderungen ausgenutzt. Durch Magenspülungen und Zentrifugieren wurde Sediment gewonnen und dem ultravioletten Licht ausgesetzt. Hellgelbe Fluoreszenz war tumorbeweisend. Dieses einfache Verfahren und die behauptete Sicherheitsrate von 90 % liess uns in diesem Verfahren eine geeignete Untersuchungsmethode auch für unsere Tumoren sehen. Wir haben gesunde Patienten, solche mit entzündlichen Veränderungen, aber auch gutartige Tumoren mit diesem Test untersucht, ohne ein falsches positives Ergebnis zu erzielen.

Bei den Leukoplakien ergab sich eine Treffsicherheit von 74 %, wenn man die 2 unsicheren Fälle zu den falsch positiven Resultaten rechnet.

Bei unseren getesteten, histologisch nachgewiesenen 25 Tumoren war das Ergebnis in 84 % richtig positiv.

Bei weiteren 22 histologisch belegten Karzinomen wurde Reverin (i. v.) als

Substrat verwendet. In allen Fällen ergab sich ein richtig positives Ergebnis. Darüberhinaus konnte eine stärkere Fluoreszenz des Tumorgewebes beobachtet werden.

Anschließend wurde noch die Verträglichkeit des Präparates untersucht. Aus dem Literaturstudium kommt man zu dem Ergebnis, dass bis auf möglicherweise auftretende Lichtreaktionen -von uns nie beobachtet- keine Störungen oder Schäden für den Patienten auftreten. Da der Test jedoch nur an einem verhältnismässig kleinen Tumormaterial unserer Klinik überprüft wurde, haben wir bei Rattenimpftumoren in 24 Fällen den Test wiederholt. Es wurde das Yoshida-Sarkom als Test-Tumor genommen, da bei diesem Tumor mit einem sicheren Erfolg der Verimpfung gerechnet werden kann. Nach i. v. Applikation und nach Fütterung mit der Magensonde konnte nach Abfluten der übrigen Fluoreszenz innerhalb der 30-Stunden-Grenze in 94 % richtig positive Ergebnisse festgestellt werden.

Aus unseren Erfahrungen mit dem Tetracyclin-Fluoreszenz-Test können wir sagen, dass mit dieser Methode ein brauchbares Hilfsmittel zur Differentialdiagnose von gutartigen und malignen Veränderungen gewonnen wurde. Diese Methode kann jedoch nur bei oberflächlichen Veränderungen angewendet werden. Der Test ist bei den Tumoren unbrauchbar, bei denen die deckende Haut und Schleimhautbezirke nicht in das Geschehen mit einbezogen sind, also reine Knochentumoren und subcutan liegende Malignome. Am besten lassen sich ulcerierende Schleimhautveränderungen mit dem Test untersuchen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.Dr.J.
HEISS meinen besonderen Dank für die Überlassung
des Themas aussprechen. Herrn Dr.Dr.D.SCHLEGEL
danke ich für die wertvollen Hinweise bei der Durch-
führung und Ausarbeitung der Arbeit.

LITERATURÜBERSICHT

1. Ackermann N.B., McFee A.S.
Surgery 53 (1963) 2, 247
2. Albertin von A.
Praxis 33 (1946) 107 nach Schneider 153
3. Bailey R.W., Levin P.D.
Surgery Forum 12 (1961) 455 nach Berk 9
4. Baldus F. Krebszellen im Blut?
Ref. Selekt 2 (1960) 12
5. Bauer K.H. Festvortrag auf der 24. Tagung der deutschen Gesellschaft für
Chirurgie in München vom 24.-27.4.1957
6. Bauer F.K., Steffen C.G.
Radioactive Phosphorus in Diagnosis of Skin Tumors.
J.Amer.Med.Ass.158 (1955) 563-565
7. Bergmann G.
siehe Graf H. 55
8. Berk E., Kantor S.
Demethylchlortetracycline-Induced Fluorescence of Gastric
Sediment.
J.Amer.Med.Ass.179 (1962) 997-1000
9. Berk E. Der Tetracyklin-Fluoreszenz-Test zum Nachweis des Magen-
karzinoms.
Triangel Bd.6, 1 (1963) 22
10. Bertalanffy F.D.
Akridin-orange-Fluoreszenz-Cytodiagnose in der Früherken-
nung des Krebses.
Ärztl.Mitteilungen 59 (1962) 2393-2397
11. Bolen H.L. Diagnostic Value of Blood Studies.
Amer.J.Surg.63 (1944) 316

12. Bolen H.L. The Blood Pattern as a Clue to the Diagnosis of Malignant Disease.
J.Laborat.Clin.Med.27 (1942) 1522
13. Böhne C. Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cytologie in München vom 4.9.-7.9.1963
14. Bommer S. Hautuntersuchungen im gefilterten Quarzlicht.
Derm.Wschr.82 (1926) 637
15. Bommer S. Weitere Untersuchungen über sichtbare Fluoreszenz beim Menschen.
Acta Derm.vener.X (1929) 391
16. Borst B. nach Schneider 153
17. Brauer E.W., Kopf A.W., Witten, V.A.
Radioactive Phosphorus in the in Vivo Diagnosis of Melanoma of the Skin.
J.Amer.Med.Ass.172 (1960) 1753-1758
18. Brdicka nach Kent und Whitehouse 88
19. Brillmayer C. siehe Cramer H. 27
20. Brovelli W. Praxis 21 (1961) 539 nach Graf und Bergmann 55
21. Brovelli L. siehe Siegenthaler 157
22. Büchner F. Allg.Pathologie Urban Schwarzenberg-Verlag München und Berlin (1959) 274
- 22a. Büngeler W. Kritik an den Krebsdiagnostischen und therapeutischen "Aussenseitermethoden" DZZ 5,(1959) 430-440
23. Buyske D.A. siehe Hlavka 74
24. Cammeron nach Hammer 62
25. Carey B.W. Photodynamik Response of a new Tetracycline
J.Amer.Med.Ass.162 (1960) 1196
26. Cobb E.G. siehe Phillips 133
27. Cramer H., Brillmayer C.
Tumordiagnostik mit Atebrin.
Münch.Med.Wschr.34 (1952) 1641

Tumordiagnostik durch selektive Speicherung von Radio-phosphor, Natriumfluoreszin und Atebrin
Schweiz.Med.Wschr.82 (1952) 76

28. Csaba G., Torö I.
 Ein neues Verfahren zur Krebsdiagnose. Die Agar-Bindungs-
 reaktion.
 Zschr.für Krebsforschung 62 (1958) 481-494
29. Culling C.F.A.
 siehe Vassar 174
30. Deveze P. siehe Margarot 111
31. Doerschug A.P.
 siehe McCormick 113
32. Dovifat B. Über die Leistungen des Karzinomtests nach Bolen in der kli-
 nischen Diagnostik
 Zschr.für Krebsforschung 59 (1953) 496
33. Druckrey H. Naturwissenschaften 38 (1951) 193 nach Kössel 97
34. Du Buy H.G., Showacre I.L.
 Selective Localization of Tetracycline in Mitochondria of
 living Cells
 Science 133 (1961) 196-197
35. Dudley siehe Murley nach Schlegel 151
36. Du Heille I. siehe Herbeuval 68
37. Dunn Al. McLeay I.F., Eskelson C.D., Ogborn R.E., Walske B.R.
 Proc.Soc.Exp.Biol.Med.104 (1960) 12 nach Berk 9
38. Engelhardt H.G.
 Zur Frage der Geschwulstbildung des Geschwulstverlaufes und
 der Behandlungsergebnisse im Mund-Kieferbereich
 DZZ 13 Heft 24 (1958) 1401-1408
39. Engelschalk W.
 Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cyto-
 logie in München vom 4.9.-7.9.1963
40. Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cytologie in Mün-
 chen vom 4.9.-7.9.1963
 Böhne C., Engelschalk W., Hickl E. und Mohr U., Sandritter W.
41. Eskelson C.B.
 siehe Dunn 37

42. Falk M.S. Light Sensivity due to Demethylchlortetracycline. (Report of four Cases)
J. Amer. Med. Ass. 172 (1960) 1156
43. Finnland M. DMCT, Brit. Med. J. Oct. (1960) 959-963
44. Freund E. siehe Kaminer 83 nach Kössel 97
45. Freund E. siehe Kaminer 84
46. Fuchs M., Janczuk Z.
Begutachtung einiger Krankheiten der Mundschleimhaut bei Anwendung der Fluoreszenz.
DZZ 17 Heft 9 (1962) 656
47. Fuchs M., Janczuk Z.
Über die Fluoreszenz der Mundhöhle und der Zähne.
Schweiz. Mschr. f. Zahnheilk. 69 (1959) 33-47
48. Fuss H. Verwendung des Wood'schen Lichtes in der Dermatologie
Derm. Zschr. 80 (1927) 16
49. Gaspar H., Gräber F.
Ref. Kongress Salzburg (1961) nach Schlegel 151
50. Gaspar H. Zur Frage der Methodik und des Nachweises von Tumorzellen in peripheren Venenblut
Münch. Med. Wschr. 49 (1961) 2416
51. Geissendörfer R.
Mobilisiert die Präoperative Probeexcision ein Karzinom?
Med. Klinik 44 (1962) 1883
52. Gerke I. Über stomatoskopische Untersuchungen und ihre diagnostische Bedeutung für die Früherkennung maligner Prozesse in der Mundhöhle.
DZZ 14 Heft 3 (1959) 254
53. Glas von Huggins
nach Greenstein 57
54. Glöckner U. Karzinomdiagnose und Bolentest.
Zbl. chirurg. 19 (1954) 791
55. Graf H., Bergmann G.
Demethylchlortetracyklin, experimentelle und klinische Untersuchungen
Med. Klin. 58 (1963) 1722-1726

56. Gräber F. siehe Gaspar 49
57. Greenstein I.P.
 Biochemistry of Cancer. New York
 Academic Press (1954)
58. Grossmann M.I.
 nach Klinger und Katz 91
59. Grüber H.L., Hupertz A.
 Beitrag zur Karzinomfrühdiagnose durch den Bolentest
 Ärztl. Wschr. 7 (1952) 1130
60. Gutfeld siehe Hauenstein 64
61. Hanson nach Heiss 66
62. Hamner H. Zur Klinik der Geschwülste im Mund-Kieferbereich, besonders
 in differential- und frühdiagnostischer Hinsicht
 DZZ 12 (1957) 172
63. Harnisch H. Behandlung von Erkrankungen im Mund-Kiefergebiet.
 Ärztl. Praxis 13, 1 (1961) 28-30
64. Hauenstein K.
 Fortschritte in der Zahnheilkunde Band 9 (1933) 118
65. Hayes nach Morgenroth 125
66. Heiss J., Hanson
 Persönliche Mitteilungen
68. Herbeuval R., Duheille J.
 Eine Methode für den Nachweis von Krebszellen im Blut. Die
 Leukokonzentration
 Triangel Bd. 6, 2 (1963) 47
69. Herrmann M.
 Probeexcision bei Tumorverdacht
 DZZ 7 Heft 19 (1952) 1117
70. Hickl E., Mohr U.
 Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cyto-
 logie in München vom 4.9.-7.9.1963
71. Hinselmann H.
 Die Kolposkopie. Verlag W. Giradet Wuppertal (1954) nach
 Scheunemann 147

72. Hirsch H.A., Kunin C.M., Finnland M.
Demethylchlortetracyclin
Münch.Med.Wschr.101 (1959) 1311-1315
73. Hirsch U. siehe McCormick 113
74. Hlavka J.J., Buyske D.A.
Nature 186 (1960) 1064 nach Berk 9
75. Huggins siehe von Glass 53 siehe Greenstein 57
76. Huppertz A. siehe Grüber 59
77. Ippen H. On photodynamic reaktionen following tetracyclinetherapie
Arch.f.klin.u.exp.Derm.212 (1961) 519-524
78. Janczuk Z. siehe Fuchs 46
79. Janczuk Z. siehe Fuchs 47
80. Jensen E.R. siehe McCormick 113
81. Kantor S.M.
Preoperative Differentiation of Benign and malignant Gastric
Lessions by Tetracycline-induced Fluorescence
Bull.Sinai Hosp.Detroit 9 (1961) 66-70
82. Kantor S.M.
siehe Berk 8
83. Kaminer G., Freund E.
Biochem.Zschr.26 (1910) 312 nach Kössel 97
84. Kaminer G., Freund E.
Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften und Kongressberichte
Wien.klin.Wschr.34 (1910) 378
85. Katz R. siehe Klinger 91
86. Katz R. siehe Klinger 92
87. Kelly G. siehe Rall 135
88. Kent P.W., Whitehouse M.W.
Biochemistry of the aminosugars
London (1955)
89. Khanolkar V.R.
Oral Cancer in Bombay, India, A Review of 100 consecutive
Cases
Cancer Research 4 (1944) 313-319

90. Kienitz K. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Anwendung von DMCT in der Kinderheilkunde
Med.Klin.55 (1960) 2064-2067
91. Klinger J., Katz R.
Fluorescence by Tetracycline in Gastric Cancer. 7. Panamerican Congress of Gastroenterology. Santiago, Chile (1960) vom 23.10.-29.10.1960
92. Klinger J., Katz R.
Tetracycline Fluorescence in Diagnosis of Gastric Carcinoma. Gastroenterology 41 (1961) 29-32
93. Knothe H. Demethylchlortetracyclin (Antibakterielle Aktivität).
Arzneimittelforsch. 9 (1959) 615-618
94. Kole J. siehe Malek 110
95. Kopf A.W. siehe Brauer 17
96. Körbler J. Rote Fluoreszenz in Krebsgeschwüren
Str. Ther. 43 (1932) 2
97. Kössel S. Beitrag zur Krebsfrühdiagnose
Inaug.Diss. Med. München (1952) U 52 7183
98. Kubowitz F., Wieding I.
Gibt es Pentolyse im Krebsserum
Z. Inn. Med. 6 (1951) 142
99. Kunin C.M. siehe Hirsch 72
100. Kuppi H. Blutmustertest (Bolen) und Blutsenkungsreaktion -eine vergleichende Untersuchung- als Beitrag zur Karzinomfrühdiagnose.
Z. Inn. Med. 5 (1954) 242
101. Lane M. siehe Rall 135
102. Levin P.D. siehe Bailey 3
103. Lindemann A.
Die Probeexcision
Stoma 1 (1949) 1
104. Lindemann A.
Tumoren der Mundhöhle und Kiefer
In: Handlexikon der zahnärztlichen Praxis
Verlag Medika Stuttgart (1960)

105. Lindner D. siehe Reuss 138
106. Lind E. siehe Trafton 171
107. Löhrere D.C.
 siehe Phillips 133
108. Loo T.L., Titus E.D., Rall D.P.
 Nature of fluorophore localizing in tetracycline treated mouse
 tumor.
 Science 126 (1957) 253-255
109. Loo T.L. siehe Rall 135
110. Malek, P., Kole J.
 Penetration of chlortetracycline into tissu affected by patholo-
 gical changes.
 Antibiotics and Chemotherap.10 (1960) 488
111. Margarot I., Deveze P.
 Das Aussehen einiger Dermatosen im UV-Licht
 Zbl.Hautkrankheiten 19 (1926) 457
112. Mathis H. Aktuelle diagnostisch-therapeutische Probleme in der Zahn-
 Mund- und Kieferheilkunde
 Die Therapiewoche 12 Heft 16 (1962) 662
113. McCormick J.R., Sjolander N.O., Hirsch U., Jensen E.R., Doerschuk
 A.F. A new family of antibiotics: The demethyltetracyclines.
 J.Am.Chem.Soc.79 (1957) 4561-4562
114. McFee A.S.
 siehe Ackermann 1
115. McLeay J.F., Walske B.R., Ogborn R.E.
 Tetracycline in Tumor
 Surg.Forum 11 (1960) 79-81
116. McLeay J.F.
 The use of systemic tetracyclines and ultraviolet in cancer
 detection
 Am.J.Surg.96 (1958) 415-419
117. McLeay J.F., Walske B.R.
 J.Bone Surg.42 (1960) 940 nach Berk 9
118. McLeay J.R.
 siehe Dunn 37

119. Menkes G. Medicine et Hygiene, Geneve 15 (1949) 369-370
120. Milch R.A., Rall D.P., Tobie J.E.
Bone Localization of Tetracyclines
J.nat.Cancer Instit 19 (1957) 87-93
121. Milch R.A., Tobie J.E., Robinson R.A.
J.Histochem.Cytochem.9 (1961) 261 nach Berk 9
122. Mohr U., Hickl E.
Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cyto-
logie in München vom 4.9.-7.9.1963
123. Mohr U. persönliche Mitteilungen
124. Mohr U. persönliche Mitteilungen
125. Morgenroth K.
Neue Untersuchungen mit dem Kolposkop nach Hinselmann und
der Vitalfärbung der Mundschleimhaut zur Frühdiagnose von
Tumoren im Kieferbereich.
DZZ 12 Heft 3 (1957) 192
126. Morris W.E.
Photosensitivity due to Tetracycline Derivate
J.Amer.Med.Ass.172 (1960) 1155-1156
127. Murly, Dudley
siehe Schlegel 151
128. Ogborn R.E.
siehe McLeay 115
129. Ogborn R.E.
siehe Dunn 37
130. Owen L.N. Fluorescence of Tetracycline in Bone Tumors, Normal Bone
and Teeth
Nature 190 (1961) 500-502
131. Papanicolaou, Traut
Diagnosis of Uterin Cancer by the vaginal Smears. New York
(1943) nach Schneider 153
132. Parrisius G, siehe Zöllner 186
133. Phillips J.W., Cobb E.G., Richards V., Rhodes W.D., Loehrer D.C.,
Ritchie J.L.
Amer.J.Surg.100 (1960) 384
Deposition and Retention of Tetracycline in Cancer

134. Radice J.C.
The Woodlight in Cancerology
Exerpta, Medica Surg. 5 (1948) 28
135. Rall D.P., Loo T.L., Lane M., Kelly G.
Appearance and Persistence of Fluorescent Material in Tumor
Tissue after Tetracycline Administration.
J. nat. Cancer Inst. 19 (1957) 79
136. Rall D.P. siehe Milch 120
137. Rall D.P. siehe Loo 108
138. Reuss A., Lindner D.
Ist die photometrische Bestimmung der Atebrinausscheidung
im Harn zur Ca-frühdiagnose brauchbar?
Arch. Geschwulstforsch. 12 (1958) 133-144
139. Rhodes W.D.
siehe Phillips 133
140. Richards V.
siehe Phillips 133
141. Ritchie J.L.
siehe Phillips 133
142. Robinson R.A.
siehe Milch 121
143. Ronchese F.
L'examen du Malade a la Lumiere de Wood
Ann. de Dermat. et de Syphil. 84, 3 (1957) 252-268
144. Rosenthal W.
Spez. Z. M. K. Chirurgie. Verlag J. A. Barth Leipzig (1951)
145. Sandritter W.
Erste Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Cyto-
logie in München vom 4. 9. - 7. 9. - 1963
146. Saunders A.M.
siehe Vassar 174
147. Scheunemann H.
Untersuchungen über den Wert der Stomatoskopie zur Früher-
kennung von Mundhöhlenkarzinomen.
DZZ 14 Heft 22 (1959) 1595-1597

148. Scheunemann H.
Über stomatoskopische Untersuchungen und ihre diagnostische
Bedeutung für die Früherkennung maligner Prozesse der Mund-
höhle
DZZ 14 Heft 3 (1959) 258
149. Schiller K. Zur klinischen Frühdiagnose des Portiokarzinoms
Zbl. der Gynäkologie (1928) 1562
150. Schlegel D.
Zur Brauchbarkeit des Blutmusterungstestes für die zahnärztli-
che Praxis.
Deutsche Stomat. 5 Heft 4 (1955) 210
151. Schlegel D.
Therapeutische Erwägungen bei malignen Tumoren des Ge-
sichtsschädels
Med. Mschr. 8 (1962) 522-529
152. Schmid-Überreiter E.
Was leistet die Untersuchung des Blutropfens (nach der Metho-
de von Bolen) in der Krebsdiagnostik.
Med. Klin. 5 (1953) 138
153. Schneider G.
Krebserkennung und Cytodiagnostik
DZZ 7 Heft 19 (1952) 1127-1143
154. Schoog M. Analyse der Wirkung des 7-chlor-6-demethyltetracyklins.
Arzneimittelforsch. 10 (1960) 524-526
155. Schuster L. Radioisothope in stomatologischer Klinik und Forschung.
Deutsch. Stomat. 3 (1959) 153
156. Showarcrc J. L.
siehe Du Buy 34
157. Siegenthaler W., Brovelli L., Stutz R., Wiesmann E.
Klinische und experimentelle Untersuchungen mit DMCT
einem neuen Breitspektrumantibiotikum.
Schweiz. Med. Wschr. 90 (1960) 1315
158. Sjolander N.
siehe McCormick 113

159. Sonntag E. Chirurgie des prakt. Arztes
Verlag Georg Thieme Leipzig (1939)
160. Sovadina M.
Ref. Deutsch. Stomat. 8 (1952) 511
161. Spiessl B. Ein Beitrag zur Klinik des Mundhöhlenkarzinoms.
DZZ 18 Heft 16 (1963) 841-851
162. Springgs nach Schlegel 151
163. Steffen C.G.
siehe Bauer 6
164. Stern K., Willheim R.
The Biochemistry of malignant Tumors.
Brooklyn (1943) nach Kössel 97
165. Stich W. Aus dem Fragekasten der Münch. Med. Wschr.
Münch. Med. Wschr. 101 (1959) 872
166. Stutz R. siehe Siegenthaler 157
167. Titus E.D. siehe Loo 108
168. Tobie J.E. siehe Milch 120
169. Tobie J.E. siehe Milch 121
170. Torö I. siehe Csaba 28
171. Trafton H.M., Lind H.E.
Antibiot. Med. 7 (1960) 449 nach Graf und Bergmann 55
172. Traut siehe Papanicolaou nach Schneider 153
173. Yessner R. Med. Res. in Vet. Admin. 2 (1959) 204 nach Berk 9
174. Vassar P.S., Saunders A.M., Culling C.F.A.
Tetracycline Fluorescence in malignant Tumors and benign
Ulcers.
Arch. Path. 69 (1960) 613-616
175. Walske B.R.
siehe Dunn 37
176. Walske B.R.
siehe McLeay 117

177. Walske B.R.
siehe McLeay 115
178. Watermann N.
Le serodiagnostic du Cancer.
Bull.Cancer (Paris) 40 (1953) 340-355
179. Walter N. Die Bedeutung der UV-Strahlen in der Diagnose der Medizin.
Inaug.Diss.Med.Münch. (1951) 54-55
180. Whitehouse M.W.
siehe Kent 88
181. Wieding I. siehe Kubowitz 98
182. Willheim R.
siehe Stern 164
183. Wiesmann E.
siehe Siegenthaler 157
184. Witten V.A.
siehe Brauer 17
185. Zinser K.H.
Cytodiagnostik in der Gynäkologie
Verlag G.Fischer Jena (1951)
186. Zöllner, N. Parrisius G.
Über die praktische Bedeutung der Photosensibilität nach
DMCT
Med.Klin.57 (1962) 749
187. Zöllner N. Photodynamische Reaktionen nach Verabreichung von DMCT.
Med.Welt 33/34 (1960) 1682-1685

LEBENS LAUF

- Geboren: 8.12.1936 in OPPELN/Oberschlesien
- Eltern: Albert Uttermark, Exportkaufmann
Edith Uttermark, geborene Koehl
- Volksschule: 1.9.1943 Eintritt in die Volksschule in Breslau, Flucht
am 20.1.1945 von Breslau nach Witzenhausen/Hessen.
In Witzenhausen Fortsetzung der Volksschule und Mittelschule bis 30.10.1948.
Von 1948 bis 1949 Privatunterricht in München als Vorbereitung zum Eintritt in die dritte Klasse des Wittelsbacher Gymnasiums in München.
- Gymnasium: Eintritt in das Wittelsbacher Gymnasium in München in die dritte Klasse am 1.9.1949; Abitur am 18. Juli 1956.
- Universität: Im Winter-Semester 1956 Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität München.
Nach dem fünften Semester am 30.4.1959 zahnärztliche Vorprüfung; nach dem zehnten Semester vom 21.7.1961 bis 15.12.1961 Staatsexamen an der Universität in München.
Approbation vom 12.1.1962.
Seit dem 1.1.1962 als Assistent der klinisch-chirurgischen Abteilung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München.

